ETH zürich

ETH Library

Synthesen in der 1,2-Benzimidazol-Reihe

Doctoral Thesis

Author(s):
Zwicky, Heinrich

Publication date:
1957

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000088893

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Prom. Nr. 2607

Synthesen in der 1,2-Benzimidazol-Reihe

VON DER

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

Heinrich Zwicky
dipl. Ingenieur-Chemiker ETH
von Mollis (Glarus)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. E. Hardegger

Zürich 1957
Offsetdruck: Schmidberger & Müller

URSULA IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. J. Büchi

Direktor des Pharmazeutischen Institutes der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, möchte ich für seine wertvollen Anregungen und das stete Interesse und Wohlwollen, das er der vorliegenden Arbeit entgegenbrachte, herzlich danken.

Auch möchte ich

Herrn Dr. A. Aebi

an dieser Stelle für seine Hilfsbereitschaft und seine vielen wertvollen Ratschläge aufrichtig danken.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Allgemeiner Teil	3
A. Allgemeines über Spasmolytica	3
B. Als Spasmolytica wichtige Körperklassen	8
1. Papaverin und verwandte Verbindungen	8
2. Atropin und verwandte Verbindungen	12
3. Di- und trisubstituierte Essigsäuren	20
4. Verschiedene Körperklassen	22
C. Physiologische Wirkung einiger Benzimidazole	26
D. Problemstellung	28
III. Spezieller Teil	30
A. Arbeitsplan und Reaktionsschema	30
B. Theoretischer Teil	34
1. Allgemeines über die Darstellung von Benzimidazolen	34
2. Benzimidazol-2-essigsäureaminoäthylester	41
a. Darstellung der 2(1'-Cyano)-alkylbenzimidazole	41
b. Verseifung zu den Benzimidazol-2-essigsäuren	43
c. Darstellung der Benzimidazol-2-essigsäure-diäthylaminoäthylester	45
3. 1-Methyl-2(β-aminoäthoxymethyl)-benzimidazole	47
a. Darstellung des 1-Methyl-2-chlormethylbenzimidazols	47
b. Darstellung der 1-Methyl-2(β-dialkylaminoäthoxymethyl)-benzimidazole	51
C. Experimenteller Teil	55
1. Benzimidazol-2-essigsäureaminoäthylester	55
a. Herstellung der 2-(1'-Cyano-)alkylbenzimidazole	55
b. Verseifung zu den Benzimidazol-2-essigsäuren	60
c. Syntheseversuch von Benzimidazol-2-essigsäure-diäthylaminoäthylester	63

Seite

2. 1-Methyl-2(β-aminoäthoxymethyl)-benzimidazol 65

a. Herstellung des 1-Methyl-2-chlor-methyl-benzimidazols 65

b. Herstellung der 1-Methyl-2(β-dialkylamino-äthoxymethyl)-benzimidazole 72

IV. Zusammenfassung 81

V. Literaturverzeichnis 82

* * *

I. EINLEITUNG

Die Entwicklung der synthetischen Spasmolytica geht aus von den natürlichen Alkaloiden Atropin und Papaverin. Alle von Atropin abgeleiteten Verbindungen wie Atrinal, Homatropin, Novatropin, Eumydrin, Syntropan, Eukatropin, zeigen vorwiegend neurotrope Wirkung. Verbindungen, die sich vom Papaverin ableiten, wie Perparin, Eupaverin, Eupaverin Neu, Neupaverin und Octaverin, zeigen muskulotrope Eigenschaften.

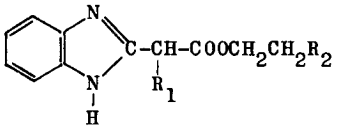
Trotz der entscheidenden Fortschritte auf fast sämtlichen Gebieten der Medizin, ist es bis heute noch nicht gelungen, ein Spasmolyticum zu finden, das die neurotrope und muskulotrope Wirkung von Atropin und Papaverin in einer Substanz vereint.

Im Bestreben, Spasmolytica zu finden, welche sowohl muskulotrop als auch neurotrop wirksam sind und eine stärkere Wirkungsintensität aufweisen, sind von der arzneimittelsynthetischen Forschung verschiedene Wege beschritten worden:

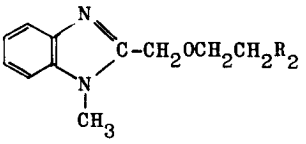
1. Die chemische Umwandlung des Atropins und des Papaverins;
2. Die Totalsynthese von Verbindungen mit atropin- oder papaverinähnlicher Struktur;
3. Die Synthese von atropin- oder papaverinunähnlichen Verbindungen.

Es zeigte sich, dass chemisch sehr verschieden gebaute Verbindungen aus der Gruppe 3 spasmolytische Wirkung aufweisen, so z.B. basische Ester und basische Aether.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, einige weitere Vertreter dieser interessanten Körperklassen darzustellen. Zu diesem Zwecke befassten wir uns mit der Synthese von Benzimidazol-2-essigsäure-aminoäthylestern (I) und einiger 1-substituierter Benzimidazol-2-aminoäthoxymethyl-Verbindungen (II).



I



II

R_1 = H, Alkyl, Aryl

R_2 = Dialkylamino, stickstoff-haltige Heterocyclen

II. A L L G E M E I N E R T E I L

A. Allgemeines über Spasmolytica

Spasmus und vegetative Regulation

Heftige Kontraktionen der gestreiften oder glatten Muskulatur, die eine Störung ihrer Funktionen verursachen bezeichnet man als Spasmen. Von den beiden Muskelarten werden meistens die glattmuskeligen Organe, die dem autonomen Nervensystem unterstehen, von Spasmen befallen. Jedes glattmuskelige Organ wird durch Sympathicus und Parasympathicus mittels fördernder oder hemmender Impulse gesteuert. Die Erregung von sympathischen Nerven wird durch Adrenalin, von parasympathischen Nerven durch Acetylcholin auf das Erfolgsorgan übertragen. So können wir anstelle von sympathisch und parasympathisch auch von adrenergisch und cholinergisch sprechen.

Zwischen Sympathicus und Parasympathicus besteht ein Antagonismus, der sich im physiologischen Geschehen durch die Aufrechterhaltung eines bestimmten Tonus äussert. Neben dem normalen Gleichgewicht im Ruhezustand gibt es im vegetativen Nervensystem "funktionelle Gleichgewichte" (1), welche dem jeweiligen Aktivitätszustand des Organismus angepasst sind. Bei schweren Anstrengungen oder ganz allgemein nach Adrenalin ist der sympathische Tonus erhöht unter aktiver Hemmung der Erholungs- und Assimilationsprozesse (ergotrope Einstellung). In der Ruhe oder im Schlaf überwiegt dagegen der Parasympathicus mit aktiver Begünstigung der assimilatorischen Prozesse (trophotrope Einstellung). Eine Aenderung des Tonus bewirkt auch eine Verschiebung des Kalium-Calcium-Ionen-Gleichgewichts. So hat eine Zunahme der Kalium-Ionen einen erhöhten parasympathischen Tonus, eine Vermehrung der Calcium-Ionen einen erhöhten sympathischen Tonus zur Folge. Störungen des funktionellen Gleichgewichtes durch Ueberregung des Parasympathicus führen zu Kreislaufversagen, Bronchial-,

Magen-, Pylorus- und Darmspasmen, spastischen Zuständen der glatten Muskulatur von Gallenblase, Harnleiter und Uterus, sowie Hypersekretion der Drüsen.

Pharmakologische Beeinflussung spastischer Zustände

Die cholinergisch bedingten Spasmen der glatten Muskulatur lassen sich pharmakologisch durch Dämpfung oder Ausschaltung des parasympathischen Systems beeinflussen. Eine solche Beeinflussung kann an den Zentren durch Barbiturate, an den Synapsen durch Ganglienblocker wie Tetraäthylammonium und an der Peripherie durch Spasmolytica der Atropinreihe erfolgen. Die Wirkung auf das parasympathische System ist umso gezielter, je peripherer sie erfolgt. Diese neurotrop wirksamen Spasmolytica vermögen somit Spasmen aufzuheben oder zu verhindern, welche auf Neuroexzitation durch Acetylcholin zurückzuführen sind, während sie Kontraktionen, die durch unmittelbar am Muskel angreifende Pharmaka (Bariumchlorid, Histamin) hervorgerufen sind, nur wenig beeinflussen. Anderseits haben Spasmolytica mit muskulärem Angriffspunkt (Papaverin, Antihistaminica) keine deutliche Wirkung auf cholinergisch ausgelöste Spasmen.

Die Spasmolytica werden deshalb in zwei Grundtypen eingeteilt:

1. In Stoffe, die am Nerv angreifen = neurotrope Spasmolytica (Atropin) und
2. In Stoffe, die direkt auf die Muskelzellen einwirken = muskulotrope Spasmolytica (Papaverin).

Wirkungsmechanismus der Spasmolytica

Der Mechanismus der anticholinergischen Wirkung der Spasmolytica aus der Atropinreihe ist in seinen Einzelheiten noch nicht aufgeklärt. Da die Uebertragung der parasympathischen Reize auf das Erfolgsorgan auf der Freisetzung von Acetylcholin beruht, vermutete man einen hemmenden Einfluss von Atropin auf die Acetyl-

cholinbildung oder eine Förderung der Cholinesterasewirkung zur schnellen Zerstörung des gebildeten Acetylcholins.

Das zur Bildung von Acetylcholin nötige Cholin wird unter der Mitwirkung von Kalium-Ionen aus Lecithin abgespaltet; das Pyrophosphat des Vitamins B_1 (Cocarboxylase) wirkt katalytisch beim Brenztraubensäure-Abbau zur Essigsäure. Die anschliessende Bildung von Acetylcholin aus Cholin und Essigsäure tritt unter dem Einfluss des Fermentes Cholinacetylase ein. Durch das Ferment Cholinesterase wird Acetylcholin wieder in Cholin und Essigsäure gespalten, wobei Calcium-Ionen einen fördernden Einfluss haben.

Die Wirkung von Atropin auf die Bildung und die Spaltung von Acetylcholin wurde eingehend untersucht. Aus den Arbeiten von Loewi (2) geht hervor, dass Atropin keinen hemmenden Einfluss auf die Acetylcholinbildung hat. Dass es auch keine Förderung der Cholinesterase bewirkt, wurde durch die Untersuchungen von Keeser (3), Kaswin (4) und Schaller (5) abgeklärt. Heute ist man der Auffassung, dass die Wirkung des Atropins auf die autonomen innervierten Organe darauf beruht, dass es die Auswirkung der elektrischen Reizung der cholinergischen Nerven aufhebt (6). Das gebildete Acetylcholin kommt an den mit Atropin behandelten Zellen nicht zur Auswirkung. Atropin lähmt somit die cholinergischen Nervenendigungen nicht, macht aber die Zellen für Acetylcholin unempfindlich. Diese periphere Atropinwirkung macht sich nur gegenüber der glatten Muskulatur, den Drüsen und anderen Organen des autonomen Nervensystems geltend.

Pharmakologische Testung der Spasmolytica

Die spasmolytische Wirkung der Prüfsubstanzen zeigt sich am stärksten an der glatten Muskulatur. Die Testversuche werden vor allem am isolierten, überlebenden Darm und am Uterus von Versuchstieren durchgeführt. Eine oft verwendete Methode arbeitet so, dass in einem Durchfliessgefäss ein ausgeschnittenes Stück Dünndarm aufgehängt wird, dessen eines Ende sich in einem Sauer-

stoff-Durchspühlrohr befindet, während das andere Ende an einem Schreibhebel befestigt ist. Der körperwarmen, physiologischen Salzlösung wird zur Testung der neurotropen Wirkung der Versuchssubstanz Acetylcholin zugegeben, damit eine Konzentration von 10^{-7} erzeugt wird. Bei der Bestimmung der muskulotropen Wirkung wird der Badflüssigkeit Bariumchlorid oder Histamin zugesetzt, bis eine Konzentration von 10^{-4} erreicht ist. Diese Zusätze führen zu starken Muskelkontraktionen, die über den Schreibhebel graphisch festgehalten werden. Durch die Ersetzung der Badflüssigkeit mit einer physiologischen Salzlösung, die eine bekannte Konzentration an spasmolytischer Prüfsubstanz enthält, wird der Muskelspasmus bei wirksamen Substanzen ganz oder teilweise aufgehoben. Auf diese Weise kann man diejenige spasmenlösende Konzentration ermitteln, welche den durch Acetylcholin resp. Bariumchlorid erzeugten Darmspasmus gerade aufzuheben vermag. Dies macht sich graphisch im Zurückkehren der Kurve in die Ruhelage bemerkbar. Als Vergleichssubstanzen für den spasmolytischen Effekt dienen für die neurotrope Wirkung das Atropin und für die muskulotrope Wirkung das Papaverin.

Die ausgesprochenen Unterschiede in der Wirkung von Atropin und Papaverin gegenüber spastischen Zuständen werden sehr deutlich durch die folgenden Versuchsdaten gezeigt:

Nach Frommherz (7)

Spasmolyticum	Wirksamste grösste Verdünnung gegen Acetylcholin	gegen Bariumchlorid
Atropin	$1:5\cdot10^{6}$ - $1:5\cdot10^{7}$	1 : 250
Papaverin	$1:10^{5}$	1 : 10^{5}

Nach Halpern (8)

Spasmolyticum	Kleinste wirksame Dosis nach Acetylcholin	nach Bariumchlorid
Atropin	0,02 - 0,03 mg	25,0 mg
Papaverin	0,5 - 0,8 mg	0,8 mg

Die spasmolytische Wirksamkeit ist schon in sehr verschiedenen Werten ausgedrückt worden, so als:

Gramm-Dosis	nach Halpern (8)
grösste wirksame Verdünnung	nach Frommherz (7)
Papaverin-Wirksamkeit	nach Buth, Külz & Rosenmund (9)
reziproke Wirksamkeit	nach Burtner & Cusic (10)
therapeutischer Index	nach Hesse (11)

Bei der Beurteilung der Resultate muss man berücksichtigen, dass ausser den unterschiedlichen Darmsegmenten auch ihre Empfindlichkeit von Versuchstier zu Versuchstier schwankt. Ausserdem darf nicht ausseracht gelassen werden, dass die Resultate verschiedener Autoren niemals direkt miteinander verglichen werden dürfen, da trotz der Verwendung derselben allgemeinen Bestimmungsverfahren oft unterschiedliche Variationen auftreten, wie Zusammensetzung der Badflüssigkeit, pH-Verhältnisse, Temperatur etc. Es handelt sich somit im allgemeinen nicht um exakte Vergleichswerte, sondern um Richtlinien bezüglich Wirkungsintensität.

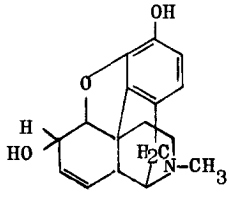
Die Bemühungen, Spasmolytica zu finden, bei denen sowohl die neurotropen, als auch die muskulotropen Wirkungen in einer Substanz, d.h. in einem Molekül vereinigt sind, erlahmten nie. Solche Wirkstoffe hätten den Vorteil, dass man sie ohne die Ursache der Entstehung der Spasmen (neurotrop oder muskuoltrop) zu kennen, anwenden könnte. Als Forschungsziele auf dem Gebiete der Spasmolytica können heute noch gelten:

1. Verstärkung der spasmolytischen Wirkung
2. Vereinigung der neurotropen und der muskulotropen Wirkung in derselben Wirksubstanz
3. Beseitigung von unerwünschten Nebenwirkungen
4. Herabsetzung der Giftigkeit und damit Verbesserung des Therapeutischen Index.

B. Als Spasmolytica wichtige Körperklassen

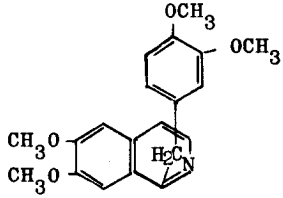
1. Papaverin und verwandte Verbindungen

Chemisch werden die Opiumalkaloide in zwei grosse Gruppen eingeteilt, in die Gruppe der Phenanthrenabkömmlinge (Morphin, Codein) und in die Gruppe der Isochinolinabkömmlinge, zu denen Papaverin (IV) gehört. Die Morphinformel (III) von Awe macht die nahe Beziehung von Morphin und Isochinolinmolekül deutlich.



III

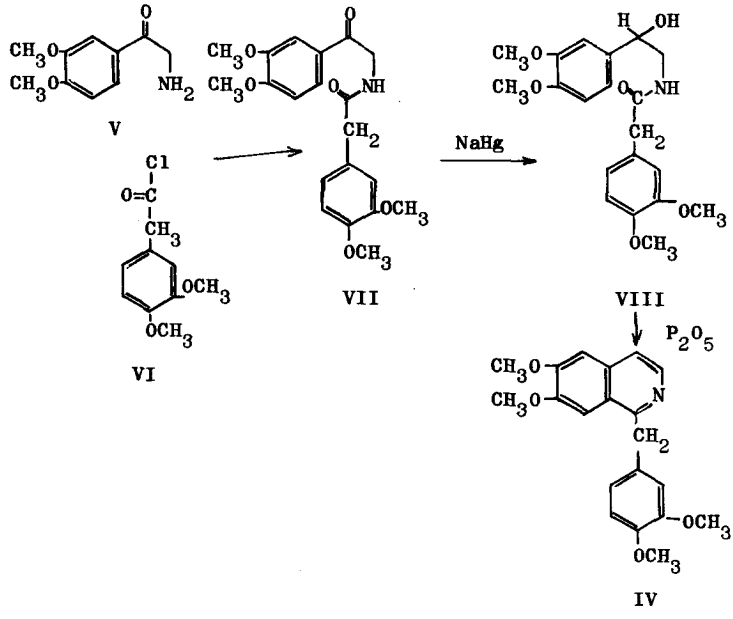
Morphin in der Schreibweise von Awe



IV

Papaverin

Papaverin wurde erstmals von Merck (12) 1848 aus Opium isoliert. Als Vertreter der Isochinolingruppe besitzt es einen schwächeren basischen Charakter als die Phenanthren-Derivate. Die Konstitution und die Synthese von Papaverin sind sichergestellt. Nach der von Goldschmiedt (13) erschlossenen Strukturformel handelt es sich um das 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin (IV), das durch die Synthesen von Pictet (14), Späth (15), Mannich (16) und Kindler (17) bestätigt wurde. Im Folgenden sei die Synthese des Papaverin nach Pictet & Gams (14) beschrieben. Als Ausgangsstoffe verwendeten sie ω-Aminoacetoveraton (V) und Homoveratrumsäurechlorid (VI). Durch die Einwirkung von Homoveratrumsäurechlorid auf ω-Aminoveratron entsteht Homoveratroyl-ω-amino-azetoveratron (VII). Natriumamalgam reduziert dieses zum entsprechenden Alkohol (VIII). Wird letzterer in Xylollösung mit Phosphorpentoxyd gekocht, so erfolgt unter Wasseraustritt Ringschluss zum Papaverin (IV).

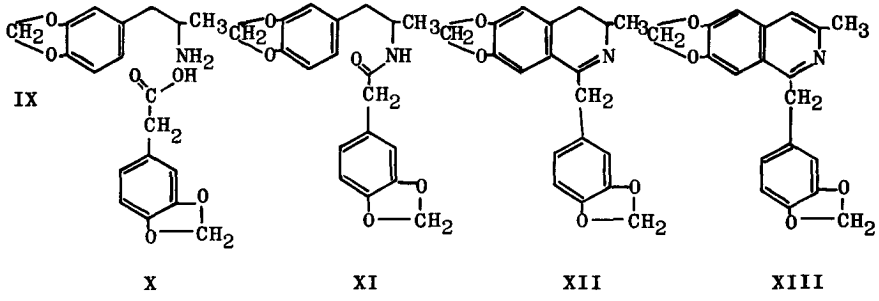


Im Gegensatz zu den Opiumalkaloiden der Phenanthrengruppe wirkt Papaverin hemmend auf den Tonus der glatten Muskulatur und ist frei von Gewöhnung und Suchterzeugung. Die spasmolytische Wirkung erweist sich als besonders ausgeprägt, wenn die glatte Muskulatur zum vorneherein spastisch kontrahiert ist. Die Wirkungen auf das Zentralnervensystem können vernachlässigt werden. In therapeutischen Dosen erzeugt Papaverin weder Schlaf noch Analgesie. Die therapeutischen Dosen liegen bei 30 - 80 mg peroral und i.m. und 10 - 60 mg i.v. Die Toxizität von Papaverin ist gering.

Durch Aenderung der Substituenten am Isochinolinring und am substituierten Benzylrest oder durch teilweise Hydrierung des Isochinolinringes hoffte man Spasmolytica zu finden, welche sowohl muskulotrop als auch neurotrop wirksam sind und eine stärkere Wirkungsintensität aufweisen als Papaverin.

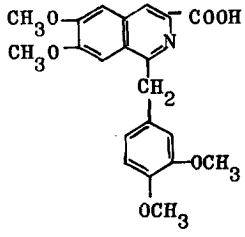
Durch Ersatz der 4 Methoxy-Reste des Papaverins durch 4 Aethoxy-Gruppen (18) konnte die spasmolytische Wirkung gegenüber Papaverin um das Dreifache erhöht werden, unter gleichzeitiger Verminderung der Toxizität auf die Hälfte. Dieses 1-(3,4-Diäthoxybenzyl)-6,7-diäthoxyisochinolin-hydrochlorid ist als Perparin (Chinoin) im Handel.

Eine doppelt so grosse spasmolytische Wirkung zeigt das Eupaverin (Merck), das sich chemisch vom Papaverin dadurch unterscheidet, dass die beiden Methoxypaare als Methylendioxyd-Gruppen ausgebildet sind und in 3-Stellung des Isochinolinringes ein Methylrest anzutreffen ist. Die Synthese des Eupaverins (19) geht aus von Safrylamin (3,4-Methylendioxyphenyl-2-Aminopropan) (IX) und Homopiperonylsäure (3,4-Methylendioxyphenyl-essigsäure) (X), die durch Kondensation das entsprechende Amid (XI) bilden, das unter der Einwirkung von Phosphortrichlorid bei 100°C unter Ringschluss zum Dihydro-Eupaverin (XII) führt. Die Dehydrierung zum Eupaverin (XIII) wird bei 180° C in Gegenwart von Palladiumschwamm durchgeführt.



Die pharmakologischen Eigenschaften des Eupaverins entsprechen in qualitativer Hinsicht denjenigen des Papaverins. Es setzt den Tonus der glatten Muskulatur herab und wirkt hierbei spezifisch auf dieses Gewebe. Die therapeutische Wirkungsbreite ist 5-mal grösser als beim Papaverin.

Als weiteres Papaverin-Derivat ist 3,4-Dihydropapaverin synthetisiert und von Mercier (20) biologisch getestet worden. Es zeigt nur 1/2 - 1/3 der Papaverinwirkung gegenüber Spasmen der glatten Muskulatur. Durch die Einführung einer Carboxylgruppe in die 3-Stellung des Isochinolinringes des Papaverins und des Dihydropapaverins wurde die spasmolytische Wirkung vollkommen aufgehoben (21). Mit der Veresterung zur Aethylverbindung kehrt dagegen die Wirkung wieder in beiden Fällen zurück und entspricht derjenigen der ursprünglichen Alkaloide.

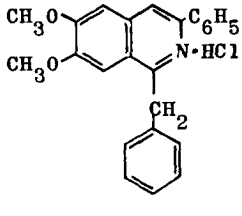


1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin-3-karbonsäure

XIV

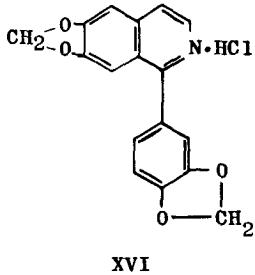
In neuester Zeit beschrieb Tsatsas (22) zwei chemisch nahe Verwandte des Dihydro-papaverins und Papaverins, welche die Methoxygruppen des Isochinolinringes in 5,6-Stellung haben. Ueber die spasmolytische Wirkung werden keine Angaben gemacht. Versuche, durch Ersatz der 3',4'-Dimethoxybenzyl-Gruppe im Papaverin und Eupaverin durch andere Reste zu besser wirksamen Spasmolytica zu gelangen, unternahmen Wolfes & Mitarb. (23), Bruckner & Fodor (24) und Bruckner & Bodmar (25). Bei allen diesen, mit Papaverin chemisch nahe verwandten Verbindungen, findet sich dessen typische spasmolytische Wirkung. Wirkungsort und Toxizität ändern sich je nach den durchgeführten Substitutionen. Die Resultate lassen vor allem erkennen, dass die Benzyl-Gruppe nicht unbedingtes Erfordernis für die Wirkung ist, denn Verbindungen ohne die Methylenbrükke sind ebenfalls wirksam, wie z.B. Neupaverin (XVI) und Octaverin (XVII). Aus dieser Körperklasse sind folgende Verbindungen mit praktischer Bedeutung hervorgegangen:

Eupaverin Neu



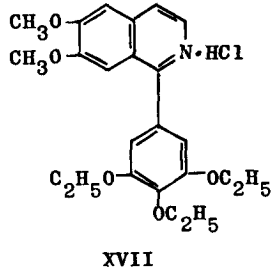
XV

Neupaverin



XVI

Octaverin

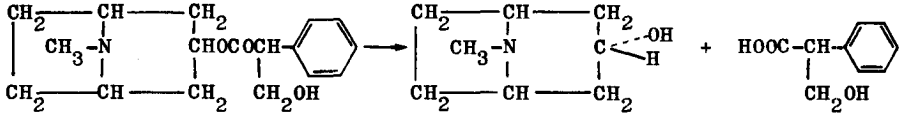


XVII

Alle bisher bearbeiteten Papaverin-Veredlungsprodukte zeigen leider ausschliesslich muskulotrope Wirkung. Das Resultat dieser Forschung ist somit dahin aufzufassen, dass es wohl gelungen ist, stärker wirksame Stoffe zu finden als Papaverin, dass aber keine atropinähnlichen Wirkungen erzielt werden konnten. Das gesteckte Ziel, die muskulotrope und die neurotrope Wirkung in demselben Molekül zu vereinigen, wurde durch die vorgenommenen Modifikationen nicht erreicht.

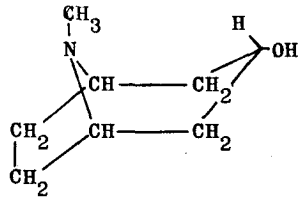
2. Atropin und verwandte Verbindungen

Atropin (XVIII), das in der Natur neben verwandten Alkaloiden in verschiedenen Solanaceen vorkommt, ist ein Ester, der durch Hydrolyse in D,L-Tropasäure (XIX) und das Alkamin Tropin (XX) zerfällt. Mit der Konstitutionsbestimmung des Tropins haben sich besonders Ladenburg (26) und Willstätter (27) befasst. Von letzterem stammt die heute allgemein anerkannte Formel.



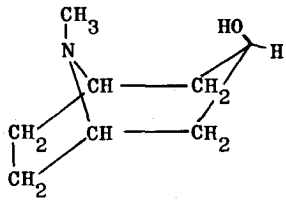
XVIII XX XIX

Das Tropin, in dem man gleichzeitig den heterocyclischen Kern des Pyrrolidins und Piperidins erkennt, kommt in zwei isomeren Formen vor. Das Tropin (XXI) und das Pseudotropin (XXII) unterscheiden sich durch die unterschiedliche, räumliche Stellung der Hydroxyl- und Wasserstoffgruppen. Die Lage der Hydroxylgruppe in Tropin und Pseudotropin entspricht in der Wannen-Form des Piperidin-Rings den Formeln (XXI), bzw. (XXII) (28).



XXI

Tropin

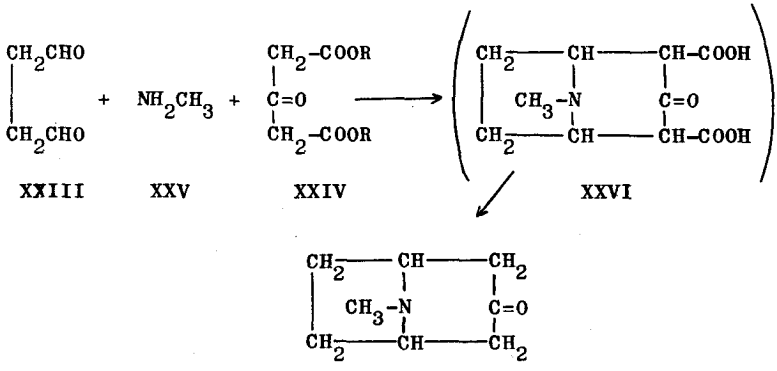


XXII

ψ-Tropin

Unter dem Gesichtspunkt der Stabilität ist die Sesselform des Piperidinrings bevorzugt (29). Beide haben symmetrischen Bau und erweisen sich darum gegen das polarisierte Licht indifferent.

Die einfache elegante Tropinsynthese von Robinson (30) beruht auf der Kondensation von Bernsteinsäure-dialdehyd (XXIII) mit Acetondicarbonsäureester (XXIV) und Methylamin (XXV).

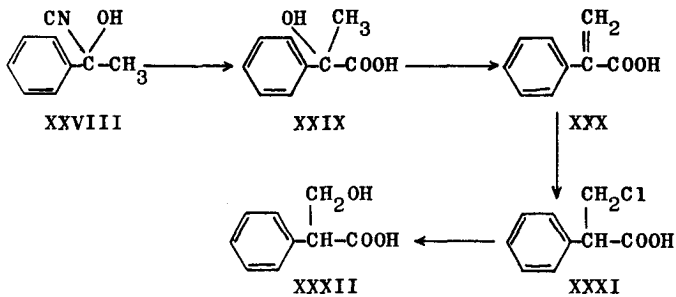


XXIII XXV XXIV XXVI

XXVII

Die Reduktion von Tropinon (XXVII) mit Natriumamylat führt zu Pseudotropin. Wird mit Zink und Jodwasserstoffsäure oder elektrolytisch reduziert, so wird ein Gemisch von Tropin und ψ-Tropin erhalten, das durch fraktionierte Fällung der Pikrate getrennt werden kann. Die Verwendung von Dicarbonsäuren als Ausgangsstoffe der Synthesen von Atropin wurde von Willstätter & Pfannenstiel (31) aufgenommen, welche eine ganze Reihe von Verfahren für die Herstellung von Tropin-Derivaten beschrieben.

Die Tropasäure, die in zwei optisch aktiven Formen vorkommt, ist durch die Synthese leicht zugänglich. Mackenzie & Wood (32) hydrolysierten Acetophenoncyanhydrin (XXVIII) zur Methylphenylglykolsäure (XXIX), die sie unter Wasserabspaltung durch Destillation unter vermindertem Druck in Atropasäure (XXX) überführten. Durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an die Atropasäure und nachträglicher Substitution des Chlors durch die Hydroxylgruppe, erhielten sie die D,L-Tropasäure (XXXII).



Ausgehend von Tropin und D,L-Tropasäure, gelingt die Veresterung zu Atropin leicht (33). Beim Zusammengeben der beiden Ausgangsprodukte entsteht zuerst das tropasaure Salz des Tropins, das durch längeres Erhitzen unter Veresterung Atropin bildet.

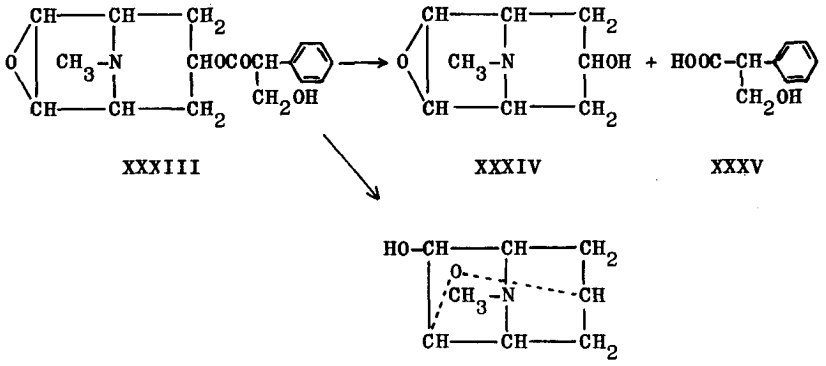
Atropin ist kein einheitlicher Körper, sondern ein racemisches Gemisch von D- und L-Hyoscyamin. Die Hyoscyamine enthalten optisch aktive Tropasäuren, nicht wie Atropin, racemische, als Säurekomponenten. Cushny (34) hat als erster erkannt, dass die periphere parasympathicus-hemmende Wirkung des Atropins im wesentlichen auf seinem Gehalt an L-Hyoscyamin beruht, denn die Wirkung der rechtsdrehenden Komponente (D-Hyoscyamin) ist 40 - 100 mal geringer, also praktisch irrevelant.

Die pharmakologischen Wirkungen des Atropins gehen sowohl auf das zentrale Nervensystem (zentrale Wirkung), als auch auf autonom innervierte Organe (periphere Wirkung). Die verschiedenen cholinergischen Funktionen werden durch Atropin aber nicht

gleichermassen aufgehoben. Am leichtesten beeinflussbar ist die Speichelsekretion, dann folgt die Herzfrequenz, der Pylorustonus, der Dünndarmtonus, der Harnblasentonus, die Pupillenfunktionen und die rhythmischen und peristaltischen Funktionen des Darmes (35). Ausserdem ist die parasympathische Hemmwirkung vegetativer Pharmaka stark abhängig vom Zustand des Erfolgsorgans. Nyman (36) hat am Menschen die Wirkung von 0,02 mg Atropin auf verschiedene Sekretionsgeschwindigkeiten des Speichels untersucht und dabei festgestellt, dass, je stärker der Vagusreiz, desto stärker die Hemmung durch die gleiche Atropindosis ist.

Atropin (D,L-Hyoscyamin) kommt in den frischen Solanaceen-Drogen nur in Spuren vor, während sein Gehalt in den galenischen Präparaten in der Regel grösser ist, was auf die Racemisierung des gleichzeitig anwesenden L-Hyoscyamin während der Extraktion und Aufarbeitung zurückzuführen ist. Stoll (37) gelang es 1919 mit einer von ihm ausgearbeiteten, besonders schonenden Methode, die Racemisierung (Atropinbildung) bei der Belladonna-Extraktion zu verhindern und somit die Gesamtalkaloide in ihrer linksdrehenden therapeutisch hochwirksamen Konfiguration zu gewinnen. Die so erhaltenen natürlichen Alkaloide bestehen zum weitaus grössten Teil aus L-Hyoscyamin, daneben noch aus geringen Mengen der übrigen Belladonna-Alkaloide, besonders L-Scopolamin.

Scopolamin (XXXIII) ist der Tropasäureester des Scopins (XXXIV) und unterscheidet sich somit vom Atropin nur durch die Natur der Alkaminkomponente. Durch alkalische oder saure Verseifung wird Scopolamin in Tropasäure (XXXV) und Scopolin (XXXVI) zerlegt. Scopolin ist indessen nicht als solches im Scopolamin enthalten, sondern bereits das Produkt einer Umlagerung. Führt man die Verseifung des Scopolamins in möglichst schonender Weise durch, fermentativ mit Lipase oder mit Ammoniak und Ammoniumchlorid, so entsteht als primäres Spaltstück Scopin (XXXIV), das sehr leicht in Scopolin (XXXVI) übergeht.



XXXIII XXXIV XXXV

XXXVI

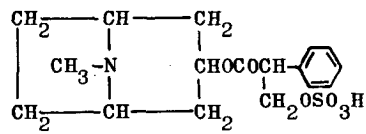
Scopolamin wirkt peripher gleichartig wie Atropin, dagegen bestehen gewisse quantitative Unterschiede. Die Pupillenfunktion, Speichel- und Schweissekretion werden stärker gehemmt, die Vagusfunktion dagegen schwächer. Die Wirkungen auf das autonome Nervensystem sind flüchtiger als jene des Atropins. Die verschiedenen Hyoscine (D,L-, D-, L-) verhalten sich in bezug auf ihre Wirkungsstärke analog wie die entsprechenden Hyoscyamine. Die therapeutische Anwendung von Scopolamin erfolgt peroral oder subkutan in Dosen von 0,1 - 0,5 mg.

Teilsynthetische Veredlungsprodukte von Atropin

Die physiologischen Wirkungen, die Atropin besitzt, sowie die Bedeutung, welche dieses Alkaloid in der Medizin erlangte, bildeten den Anreiz, sowohl die Säure- wie die Alkamin-Komponente der Verbindung zu variieren, um zu neuen Stoffen mit ähnlicher oder veränderter Wirksamkeit zu gelangen. Die Gruppe der Tropeine (Ester des Tropins mit den verschiedenartigsten Säuren) und analoger Ester, war Gegenstand mannigfaltiger arzneimittelsynthetischer Studien.

a) Aenderung am Säurerest (Tropeine)

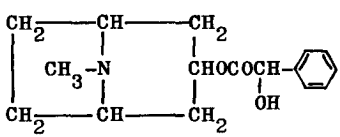
Nachdem es gelungen war, Tropein durch Hydrolyse von Hyoscyamin zu gewinnen, stand der Weg zur Teilsynthese zahlreicher Ester dieses cyclischen Aminoalkohols mit den verschiedensten organischen Säuren offen. Im Atropin-Schwefelsäureester, dem Atrinal (Roche) (XXXVII) (38) ist ein Atropin-Derivat entwickelt



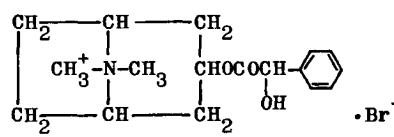
XXXVII

worden, dessen peripher lähmende Wirkung auf ein Minimum herabgesetzt wurde, während der zentralerregende Einfluss gesteigert ist. Es fehlt dieser Verbindung die Mydriasis, die Lähmung der Drüsensekretion und der Darmbewegung, dagegen paralysiert es die atmungshemmende und brecherregende Wirkung des Morphins.

Aus der Gruppe der einfachen und substituierten Mandelsäureester haben das D,L-Mandelyl-tropin = Homatropin (Ph.H.V) (XXXVIII) und dessen Methylbromid = Novatropin (Chinoin) (XXXIX) Eingang in den Arzneischatz gefunden.



XXXVIII



XXXIX

Homatropin, das erstmals von Ladenburg (39) hergestellt wurde, wirkt in jeder Hinsicht prinzipiell gleich wie Atropin, aber wesentlich schwächer und kürzer. Es hat als Mydriaticum zu diagnostischen Zwecken Eingang in der Ophthalmologie gefunden. Das Novatropin, das sich vom Homatropin chemisch lediglich durch die Brom-

und Methylgruppe am Stickstoff unterscheidet, wird hauptsächlich als Spasmolyticum zur Behandlung von Magen-Darm-Spasmen verwendet (40).

Von den Mandelsäure-Estern weist auch hier wie bei den Tropasäureestern die linksdrehende Verbindung die stärkste Wirkung auf. Die Einführung einer Methylgruppe in die verschiedensten Stellungen des Phenylrestes bringt die mydriatische Wirkung nicht zum Verschwinden. Es darf angenommen werden, dass das Vorhandensein einer aliphatischen Hydroxygruppe und damit eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms, Vorbedingung ist für die mydriatische Wirkung.

Aus der Gruppe der Benzoe- und Oxybenzoesäure-Tropeine ist zu sagen, dass nur die Ester der Benzoesäure und der m-Oxybenzoesäure geringe mydriatische Eigenschaften aufweisen, während die o- und m-Hydroxyverbindungen unwirksam sind.

Tropeine mit aliphatischen Säuren bieten nur wenig Interessantes. Cushny (41) berichtet, dass von acht von ihm untersuchten Estern die vier Verbindungen ohne asymmetrisches Kohlenstoffatom mydriatisch völlig wirkungslos sind und dass von den übrigen nur drei eine gewisse Atropinwirkung aufweisen.

Von grösstem Interesse sind der Diphenylessigsäure- und Benzilsäure-Ester (43,44,45) des Tropins, denn sie leiten zu der wichtigen Körperklasse der di- und trisubstituierten Essigsäureester über.

b) Aenderung am Alkoholrest (Tropasäureester)

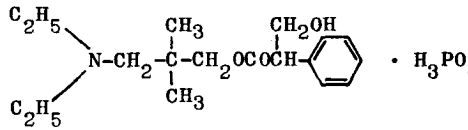
Durch Aenderungen am tertiären Stickstoff des Tropins wie Weglassen der Methylgruppe = Nortropin, oder Quaternisierung mit Methylbromid und Methylnitrat, erhielt man Alkoholkomponenten, die mit Tropasäure verestert zu Verbindungen von Bedeutung führten. Vor allem das Atropin-N-methylnitrat (46), das unter dem Namen Eumydrin (Bayer) bekannt ist, hat gute Verwendung gefunden.

Im Gegensatz zu Atropin wirken sein Methylbromid und Methylnitrat nicht zentral. Peripher sind sie etwa doppelt so stark wirksam wie Atropin. Das Nor-Atropin zeigt qualitativ die gleichen Eigenschaften wie Atropin, ist aber weniger wirksam als dieses. Seine mydriatische Wirkung beträgt einen Achtel derjenigen des Atropins (47). Auch das Methylnitrat des Scopolamins hat therapeutische Verwendung gefunden. Diese Verbindung ist erstmals von Nymann (48) untersucht und von Roost & Schindler (49) pharmakologisch und klinisch überprüft und in den Handel gebracht worden als Mesconit (Gaba). Am isolierten Kaninchendarm zeigt Mesconit eine ca. viermal stärkere spasmolytische Wirkung als Atropin. Auf die Speichelsekretion wirkt es knapp viermal so stark wie Scopolamin und ist daher das wirksamste speichelhemmende Mittel.

Die Tropinester der N-Alkoxy-tropane und der N-Alkoxytropidine sind ohne therapeutische Wirkung geblieben, weil die mydriatische Wirkung geringer ist als bei den schon besprochenen Verbindungen.

Verbindungen, bei denen nur noch der Piperidin- oder Pyrrolidinring des Tropins in die Alkoholkomponente übernommen wurde, untersuchten Braun & Mitarb. (50) und Frommherz (51). Der Piperidino-äthanol-tropylester zeigt eine gewisse mydriatische und Herzwirkung. Beim entsprechenden Piperidino-propanol-Derivat ist sie geringer, ebenso in der Pyrrolidino-alkanol-Reihe.

Die Tropasäureester mit rein aliphatischen Aminoalkoholen zeigen ebenfalls eine gewisse mydriatische und Herzwirkung. Der Diäthylaminoäthylester ist etwas wirksamer als der entsprechende Diäthylaminopropylester. Auch fand Frommherz (51), dass die verzweigten Dialkylaminoalkanol-Ester eine wesentlich stärkere spasmolytische Wirkung ausüben, als die nicht verzweigten. Von besonderem Interesse erwies sich das Syntropan (Roche), das phosphorsaure Salz des 3-Diäthyl-amino-2,2-dimethyl-propanol (1)-Esters der D,L-Tropasäure (XL).



XL

Frommherz (52) untersuchte die pharmakologische Wirkung von Syntropan und stellte fest, dass es die Wirkung von Acetylcholin auf Darm und Herz aufzuheben vermag. Ausserdem hat Syntropan aber auch eine direkte hemmende Wirkung auf die Zellen der glatten Muskulatur. Es vermag die mit dem direkt an den Muskelzellen angreifenden Bariumchlorid erzeugten Spasmen, aufzuheben. Ausser den spasmolytischen Eigenschaften des Atropins besitzt es auch diejenigen des Papaverins und ist damit eines der ersten Mittel, welches sowohl neurotrop als auch muskulotrop wirksam ist. Die Wirkungsintensität und -dauer ist wesentlich geringer als diejenige des Atropins, dafür zeigen aber die therapeutischen Dosen praktisch keine Nebenwirkungen.

3. Di- und Trisubstituierte Essigsäuren

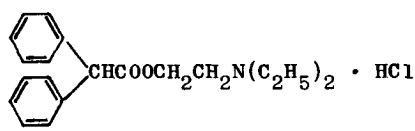
Verbindungen, in denen sowohl Aminoalkohol- wie Säure-Komponenten von denjenigen des Atropins verschieden sind, haben mit ihren Variationsmöglichkeiten selbstverständlich Anlass zu mannigfaltigen arzneimittelsynthetischen Studien gegeben. Hunderte solcher Ester wurden pharmakologisch in Bezug auf spasmolytische Wirkung untersucht (53). Eine grosse Zahl davon kann als Diäthylaminoäthylester von di-substituierten Essigsäuren oder trisubstituierten Essigsäuren, wobei der dritte Substituent oft eine Hydroxylgruppe ist, beschrieben werden. Es zeigte sich nämlich, dass die basischen Ester der di-substituierten Essigsäuren wirksamer sind als diejenigen von mono- und tri-substituierten Essigsäuren (54). Durch die Einführung eines α-Hydroxyls in einen basischen Essigsäureester tritt in der Regel eine weitere Wirkungssteigerung ein (55).

In dieser Stoffklasse handelt es sich vor allem um die Dialkyl-aminoalkylester folgender Essig- (56), bzw. Glykolsäuren (57):

a) Alkyl- und Aralkyl-essig- bzw. glykolsäuren
b) Phenyl-essig- bzw. glykolsäuren
c) Xenyl-essig- bzw. glykolsäuren
d) Thienyl-essig- bzw. glykolsäuren
e) Naphthyl-essig- bzw. glykolsäuren
f) α,β ungesättigte Essigsäuren

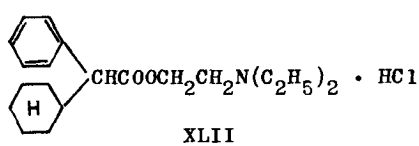
Aus der Reihe der Phenylessigsäuren ist das Propivan (Specia), das Chlorhydrat des Diäthylaminoäthylesters der α-Phenyl-α-propyl-essigsäure in den Arzneischatz eingeführt worden (58). Es zeigt eine muskulotrope Wirkung, die Papaverin etwa ebenbürtig ist und wirkt neurotrop halb so stark wie Atropin. Rückt der Phenylkern in die β-Stellung, so entstehen die basischen Ester von Benzylessigsäuren, die sich durch eine ausgeprägte muskulotrope Wirkung auszeichnen (59), aber meistens stark reizen (60).

Die basischen Ester der Diphenylessigsäure sind muskulotrop und neurotrop gut wirksam. Aus dieser Gruppe fand der Diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester (XLI) als Trasentin (Ciba) klinische Verwendung.



XLI

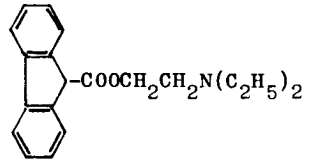
Das Trasentin wird jedoch in seiner Wirkung noch übertroffen durch partiell hydrierte Diphenylessigsäureester. So ist der Diäthylaminoäthylester der Cyclohexylphenylessigsäure (XLII), das Trasentin 6 H, von allen di-substituierten Essigsäureestern eine der wirksamsten Substanzen



XLII

Das Trasentin 6 H erreicht fast die neurotrope Wirkung des Atropins; seine muskulotrope Wirkung ist grösser als diejenige von Papaverin (61).

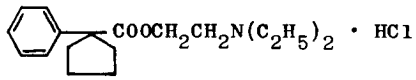
Ein weiteres, gut wirksames Spasmolyticum liegt im Pavatrin, dem 9-Fluorenkarbonsäure-diäthylaminoäthylester-hydrochlorid (62) (XLIII) vor.



XLIII

Es zeigt einen sehr günstigen therapeutischen Koeffizienten, ist gegen Acetylcholin 1/7 so wirksam wie Atropin, gegen Histamin sogar 1½ mal so wirksam wie Papaverin.

Aus der Reihe der 1-substituierten Cycloalkankarbonsäureester wurde Parpanit (Geigy), das 1-Phenylcyclopentan-1-karbonsäure-diäthylaminoäthylester-hydrochlorid (63) (XLIV) auf den Markt gebracht. Seine spasmolytische Wirkung ist von derselben



XLIV

Grössenordnung wie diejenige von Trasentin. Es zeigt sehr erwünschte pharmakologische Eigenschaften und findet Verwendung als Therapeuticum gegen Störungen der extrapyramidalen Motorik.

4. Verschiedene Körperklassen

a) Basische Ester von stickstoffhaltigen Karbonsäuren

Im Dibutolin (XLV), in welchem sowohl der Säurerest wie auch die Alkoholkomponenten basische Gruppen besitzen, fanden Swan & White (64) ein Spasmolyticum von starker neurotroper Wirkung (65).

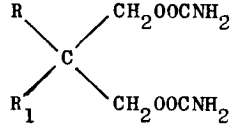
$$\left[(n\text{-}C_4H_9)_2NCOOCH_2CH_2N(CH_3)_2C_2H_5\right]_2 \cdot H_2SO_4 \qquad \text{XLV}$$

Sehr starke muskulotrope Eigenschaften weisen die Verbindungen des folgenden Typus auf:

$$(R)_3CNHCOOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \qquad \text{XLVI}$$

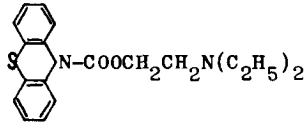
von dem das β-Diäthylaminoäthyl-tributyl-carbinol-carbamat (XLVI) am isolierten Kaninchenmuskel in vitro eine zwanzigfache Papaverinwirkung aufweist. Die Wirkung gegen Acetylcholinspasmen ist hingegen nur 1/30 derjenigen von Atropin (66).

Ferner sind auch Dicarbamate von 2,2-disubstituierten Propandiolen (1,3) (XLVII) hergestellt worden (67), über deren spasmolytische Wirkung keine Angaben bekannt gegeben wurden.



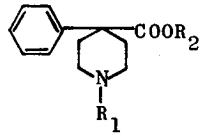
XLVII

Ein weiteres Urethan mit spasmolytischen Eigenschaften liegt im Transergan (Specia), dem Phenothiazin-10-karbonsäure-β-diäthylaminoester (XLVIII) vor. Die spasmolytische Wirkung gegen Azetylcholin ist dreimal geringer als diejenige von Atropin; im Vergleich mit Papaverin etwa doppelt so stark (68,69).



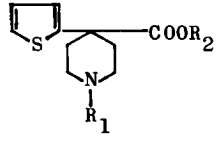
XLVIII

In der Reihe der N-substituierten 4-Aryl-piperidin-4-carbonsäureester (70) (XLIX) zeigte das N-Methyl-Derivat des Aethylesters neben einer schwachen neurotropen Wirkung eine ausgesprochene muskulotrope Aktivität, besonders gegen Histaminspasmen. Neben diesen Eigenschaften besitzt es ausgesprochene analgetische Wirkung und ist als Dolantin (Bayer) bekannt.



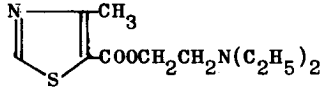
XLIX

Eine Reihe analoger Thiophenverbindungen (L) wurde von Blicke (71) beschrieben, die ebenfalls spasmolytische und analgetische Eigenschaften aufweisen.



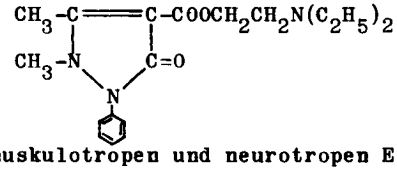
L

In der Thiazol-Reihe beschrieben Chance, Dirnhuber & Robinson (72) Verbindungen, die gute Wirkung gegen Histaminspasmen zeigen. Der 4-Methyl-5-thiazolcarbonsäure-β-diäthylaminoäthylester (LI) ist gegen Histamin ½ mal so wirksam wie Papaverin und sechsmal so wirksam wie Trasentin 6 H.



LI

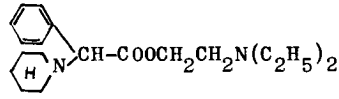
Die spasmolytische Komponente im Polinal (Boehringer) ist ein basischer Pyrazolon-Ester (Antipyrin-4-carbonsäure-diäthyl-β-aminoäthylester-hydrochlorid) (LII).



LII

Neben den muskulotropen und neurotropen Eigenschaften zeichnet sich diese Verbindung durch ihre ausgesprochene lokalanästhetische Wirkung aus. Dieser Ester wirkt ebenso gut anästhesierend wie gleich konzentrierte Novocainlösungen.

Durch Nordmark wurde der Phenyl-(1-piperidino)-essigsäure-β-diäthylaminoäthylester (LIII) als Spasmo-Parparid in den Arzneischatz eingeführt.



LIII

Seine Wirkung gegen Bariumchlorid-Spasmen am isolierten Meerschweinchendarm ist doppelt so gross, wie von Papaverin. Ebenso besitzt es gute antagonistische Wirkung gegen Acetylcholin-Darmspasmen. Es wird empfohlen bei Krampfzuständen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes und des Gallen- und Urogenitalsystems.

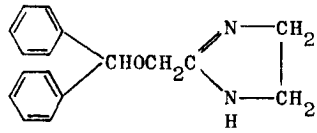
Es ist interessant festzustellen, dass Ester mit einer basischen Gruppe im Acylrest eine besonders hohe muskulotrope Wirkung zeigen.

An dieser Stelle sei noch kurz einiges zum Zusammenhang zwischen Konstitution der Alkoholkomponente und der Wirkung gesagt. Die Erfahrung zeigte, dass in den meisten Versuchsreihen die Ester von Diäthylaminoäthanol, Dimethylaminoäthanol, Diäthylaminopropanol und Piperidinopropanol eine ausgeprägte atropinartige Wirkung zeigen, während Ester, an denen die N-Substitutionen grösser als Aethyl sind, eher papaverinartig, also muskulotrop wirken. Eine Verlängerung der C-Kette zwischen Stickstoff und Carbamyl vermindert die Wirkung. Diese Gesetzmässigkeit gilt jedoch nicht für Kettenverzweigung.

Im allgemeinen sind die Ester des Diäthylaminoäthanols auch am wenigsten toxisch.

b) Basische Aether

Die wichtigsten Vertreter aus dieser Klasse sind Verbindungen, die neben spasmolytischen Eigenschaften vor allem eine hohe Antihistamin-Aktivität aufweisen. Aus dieser Reihe zeigt nur das Antadryl (Maggioni) (LIV) neben den histaminolytischen Eigenschaften eine gute spasmolytische Wirkung (73). Es ist der 2-Imidazolylalkyl-äther des Benzhydrols.



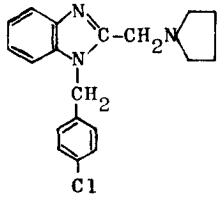
LIV

Ebenso verhalten sich auch die Derivate des Antadryls, bei denen der eine Phenyl-Rest in p-Stellung mit einer Methyl- oder Methoxy-Gruppe substituiert, oder aber ersetzt ist durch einen Cyclohexyl-, Naphthyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder Fluorenyl-Rest (74).

C. Physiologische Wirkung einiger Benzimidazole

Die hervorragende pharmakologische Wirksamkeit des β-Imidazoläthylamins (Histamin) veranlasste die Untersuchung einiger Benzimidazol-Derivate (75). Benzimidazol ist relativ ungiftig. Am isolierten Froschherz vermindert selbst eine 2,5-proz. Benzimidazollösung nur die Frequenz für einige Zeit. Der überlebende Kaninchendarm und der Meerschweinchenuterus zeigen eine ausgesprochene Lähmung. Eine deutliche Mydriasis liess sich am Froschauge erkennen. Das 2-Methyl-benzimidazol wirkt ähnlich, wie das Benzimidazol, nur ist die Wirkung am isolierten Froschherz etwas stärker. 2-Phenyl-benzimidazol ist wirkungslos.

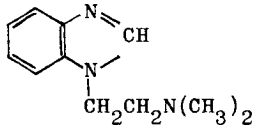
Neuerdings sind durch geeignete Substituierung am Molekül des Benzimidazols einige sehr wirksame Antihistaminica aufgefunden worden (76). Von diesen Verbindungen befindet sich bereits das 1-(p-Chlorbenzyl)-2-(pyrrolidyl-methyl)-benzimidazol (LV) unter der Bezeichnung Allercur (Schering) im Handel.



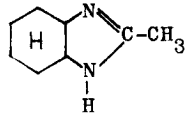
LV

Nur schwache Antihistaminwirkung zeigten 1-(β-Dimethylamino-äthyl)-benzimidazole (LVI) (77).

Die pharmakologische Prüfung einiger Tetrahydrobenzimidazol-Derivate zeigte eine ziemlich gute diuretische Wirkung des 2-Methyl-tetrahydro-benzimidazols (LVII). Andere bemerkenswerte physiologische Eigenschaften kamen jedoch dieser Gruppe nicht zu (78).

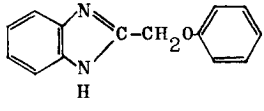


LVI

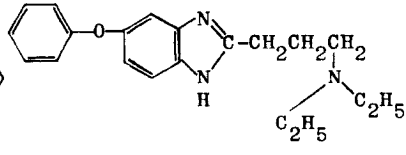


LVII

Antipyretische Eigenschaften wurden bei einigen 2-Aethoxymethyl- und 2-Phenoxymethyl-benzimidazolen (LVIII) (79), lokalanästhetische Wirkung beim 2-Diäthylaminopropyl-5(6)-phenoxy-benzimidazol (LIX) (80) angetroffen.

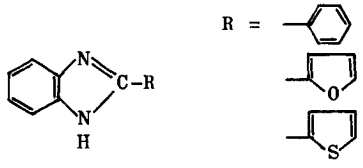


LVIII



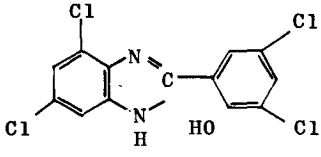
LIX

Das Wachstum verschiedener pathogener Hautpilze wird durch einige in der 1- oder 2-Stellung substituierte Benzimidazole noch in geringer Konzentration gehemmt. So wurden z.B. für Trichophyton granulosum und Mikrosporon gipseum in dem von Jerchel & Kimmig (81) angewandten Plattentestverfahren, sowohl für das 2-Phenyl- als auch für 2-Furyl- und 2-Thienyl-benzimidazole (LX) noch vollständige Unterdrückung des Wachstums bei einer Verdünnung von 1:250'000 im Nährmedium festgestellt (82).



LX

Durch Einführung von Halogenen in den Benzolkern des Benzimidazols und in den in 2-Stellung eingetretenen Phenylrest, der aber gleichzeitig noch eine Hydroxylgruppe tragen muss (LXI),



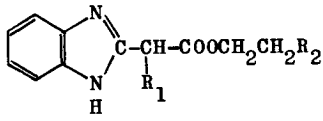
LXI

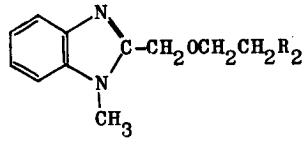
erhält man eine Verbindung, die das Wachstum von Staphylokokken (Staph. aureus) noch in einer Verdünnung von 1:805'000 vollständig hemmt (83). Diese Wachstumshemmung liegt in der gleichen Grössenordnung, wie diejenige von 2,2'-Dihydroxy-3,5,6,3',5',6'-hexachlordiphenylmethan (1:1'650'000), einer Substanz, welche vielfach als hochwirksames Desinfektionsmittel Verwendung findet.

D. Problemstellung

Aus der im Kapitel C des allgemeinen Teiles enthaltenen Uebersicht über die physiologische Wirkung der Benzimidazole konnten wir entnehmen, dass diese heterocyclische, stickstoffhaltige Körperklasse arzneimittelsynthetisch noch kaum bearbeitet wurde mit Hinblick auf die Herstellung spasmolytisch wirksamer Derivate.

In Anlehnung an die guten Erfahrungen bei der pharmakologischen Ueberprüfung von Dialkylaminoäthylestern mono-, di- und trisubstituierter Essigsäuren und von Dialkylaminoalkyläthern der verschiedensten Körperklassen unterzogen wir uns der Aufgabe, die nachfolgend aufgeführten Benzimidazol-Derivate zu synthetisieren.





R_1 = H, Alkyl, Aryl

R_2 = Dialkylamino, stickstoffhaltige Heterocyclen

III. SPEZIELLER TEIL

A. Arbeitsplan und Reaktionsschema

1. Benzimidazol-2-essigsäure-aminoäthylester

a) Herstellung der 2-(1'-Cyano)-alkyl-benzimidazole

b) Verseifung zu den Benzimidazol-2-essigsäuren

c) Darstellung der Benzimidazol-2-essigsäure-dialkyl-aminoäthylester

2. 1-Methyl-2(β-aminoäthoxymethyl)-benzimidazole

a) Herstellung des 1-Methyl-2-chlormethylbenzimidazols

- durch Methylierung des 2-Hydroxymethyl-benzimidazols und anschliessender Chlorierung der 2-Hydroxy-Gruppe
- durch Kondensation von Monomethyl-o-phenylendiamin mit Monochloressigsäure

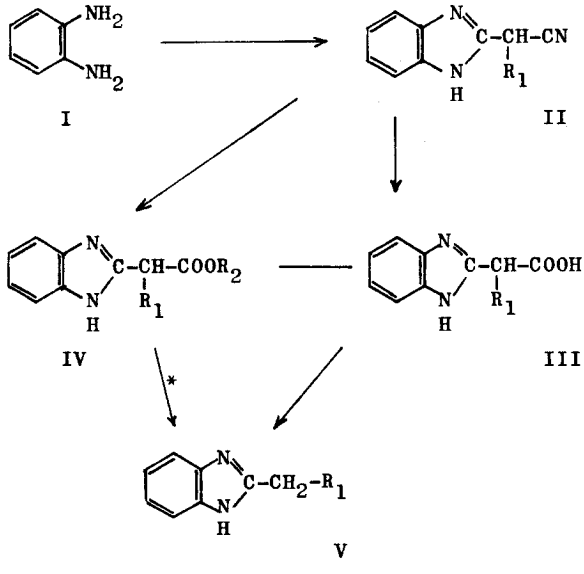
b) Herstellung des 1-Methyl-2(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazols

c) Herstellung der 1-Methyl-2(β-dialkylaminoäthoxymethyl)-benzimidazole

- durch Kondensation von 1-Methyl-2(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol mit sekundären Aminen
- durch Umsetzung von 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol mit Natrium-dialkylamino-alkoholat

Reaktionsschema

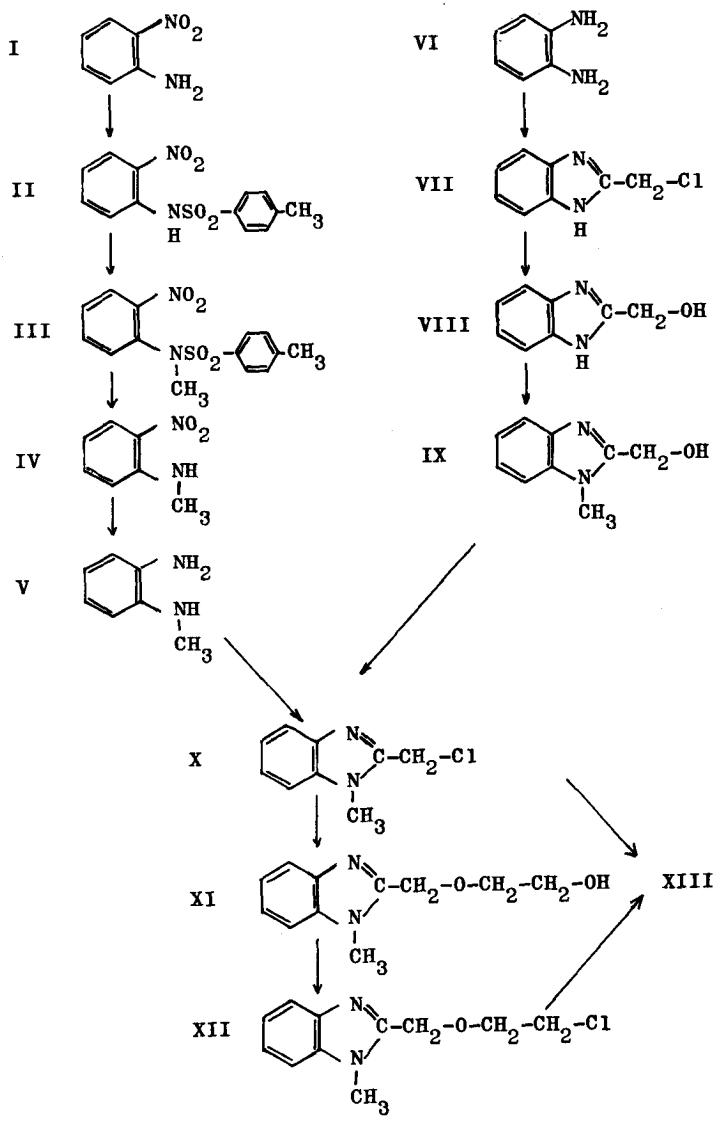
I. Benzimidazol-2-essigsäure-aminoäthylester

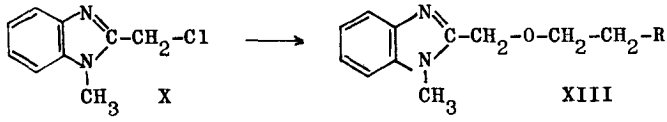


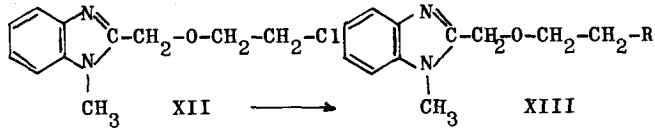
R_1 = -H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_6H_5$

R_2 = $-C_2H_5$, $-C_2H_4N(C_2H_5)_2$*

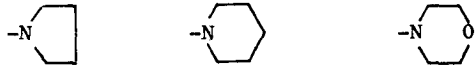
2. 1-Methyl-2(β-aminoäthoxymethyl)-benzimidazole







R = $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$,



B. Theoretischer Teil

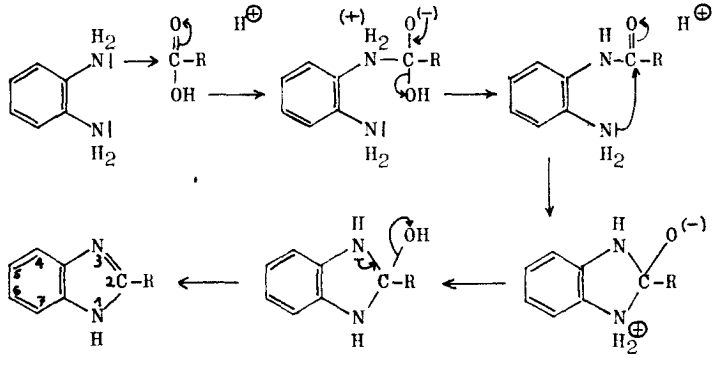
1. Allgemeines über die Darstellung von Benzimidazolen

Für die Bildung von Benzimidazolen sind sehr zahlreiche Darstellungsmethoden bekannt, von denen wir die wichtigsten hier anführen:

a) Einwirkung von Carbonsäuren, Säureanhydriden, Estern, Säureamiden und Säurechloriden auf o-Phenylendiamin

Beim Kochen von Eisessig mit 3,4-Diaminotoluol, das zu 2,5(2,6)-Dimethylbenzimidazol führt, entdeckte Ladenburg (84) diese praktisch wichtigste Methode zur Darstellung von Benzimidazolen. Phillips (85) konnte diese Methode bedeutend verbessern, die heute als Phillip's Benzimidazol-Synthese bekannt ist. Aliphatische Säuren führen in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Benzimidazolen, wogegen die meisten aromatischen Säuren erst bei Temperaturen um 180° - 190° C im Rohr zu befriedigenden Ausbeuten führen. Phillips (85) brachte o-Phenylendiamin in 4 n-Salzsäure und einem Ueberschuss der entsprechenden organischen Säure zur Reaktion. Dadurch gelang es, die Reaktion bei tieferer Temperatur und in kürzerer Reaktionszeit auszuführen und in den meisten Fällen die Ausbeuten zu verbessern. Phillips (85) nahm an, dass das Monoacyl-Derivat das nötige Zwischenprodukt der Reaktion ist. Seine Annahme wurde durch Roeder & Day (86) bestätigt. Diese zeigten, dass Monoacyl-o-phenylendiamine unter wasserfreien Bedingungen keine Benzimidazole bilden, es sei denn, dass an jedem der 2 Stickstoffe wenigstens ein Wasserstoffatom vorhanden ist. Beim Kochen von o-Amino-N-methylacetanilid in trockenem p-Cymol tritt keine Ringbildung ein, wohingegen das isomere N-Methyl-N'-acetyl-o-phenylendiamin leicht ringschliesst. Erst beim Kochen des o-Amino-N-methylacetanilids in feuchtem p-Cymol tritt Ringbildung ein. Im feuchten p-Cymol wird vorerst die Acetylgruppe abgespalten und dann die benachbarte Aminogruppe acetyliert. Erst jetzt kann unter Wasseraustritt der Ring geschlossen werden.

Der Einfluss der Salzsäure auf den Reaktionsverlauf wurde durch Porai-Koshits (87) untersucht. Durch die Protonen wird die Polarisation der Karbonyl-Doppelbindung verstärkt. Das auf diese Weise positivierte C-Atom der Karboxylgruppe nimmt das freie Elektronenpaar des Aminostickstoffs leichter auf. Unter Abspaltung eines Moleküls Wasser wird das Monoacyl-Derivat gebildet. Die Protonenanwesenheit verstärkt erneut die Polarisation der Karbonyl-Doppelbindung, deren positiviertes C-Atom sich unter Ringschliessung an das freie Elektronenpaar des zweiten Aminostickstoffs anlagert. Durch Austritt eines weiteren Moleküls Wasser wird das Benzimidazol (I) gebildet.



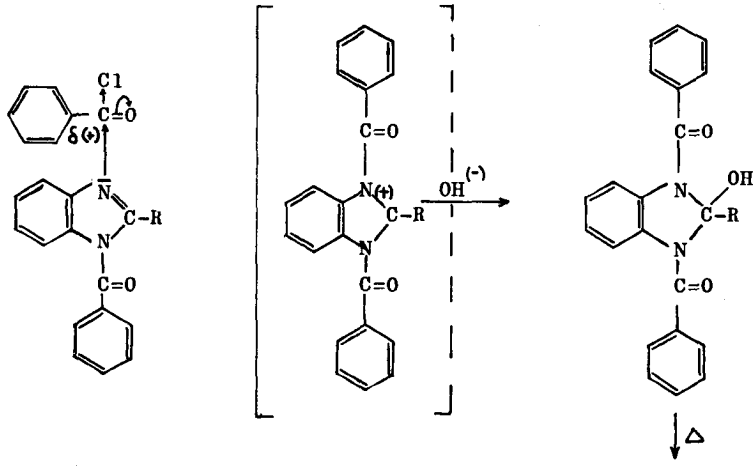
I

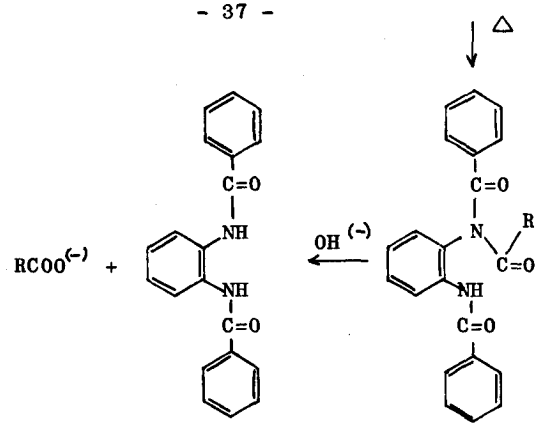
Bei der Einwirkung von Säureanhydriden, Estern, Säureamiden und Säurechloriden auf o-Phenylendiamin verläuft die Ringbildung zum Benzimidazol auch über das Monoacyl-Derivat als Zwischenprodukt. Bei den Säureanhydriden ist besonders zu bemerken, dass sie erst bei längerem Erhitzen mit o-Phenylendiamin ringschliessen. Bei kurzer Reaktionszeit wird N,N'-Diacyl-o-phenylendiamin gebildet.

o-Phenylendiamine mit säureempfindlichen Substituenten werden meist mit Estern zur Reaktion gebracht. Die Estermethode wird auch dort mit Vorteil angewandt, wo der in 2-Stellung einzuführende Substituent säureempfindliche Gruppen besitzt (siehe oben). An dieser Stelle sei auch die ausgezeichnete Methode zur Darstel-

lung von Benzimidazolen erwähnt, bei der Orthoameisensäure-äthylester mit o-Phenylendiaminen zur Reaktion gelangt (88,89).

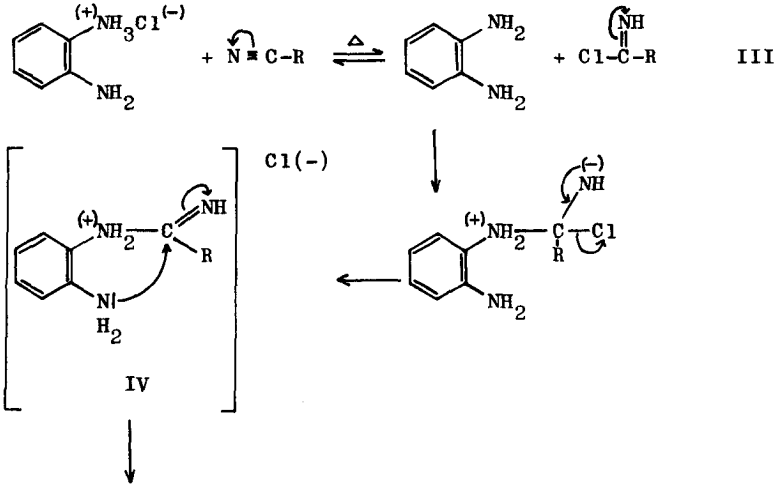
Der Einsatz von Säurechloriden geschieht meistens mit N-substituierten o-Phenylendiaminen, da in 1-Stellung unsubstituierte Benzimidazole leicht acyliert werden. Tritt eine solche Acylierung unter Schotten-Baumann'schen Bedingungen ein, so wird der Imidazolring geöffnet. Besonders bei der Bildung von N-Benzoylbenzimidazol wird in Anwesenheit von verdünntem Alkali schon bei 0° C der Ring geöffnet. Diese sehr bemerkenswerte Reaktion wurde von Bamberger (90) entdeckt und ist als Bamberger-Reaktion bekannt. Mit dem Mechanismus der Bamberger-Reaktion befassten sich Gerngross (91) und Wolff (92), denen es gelang, den Ablauf der Reaktion anhand der gefassten Zwischenprodukte zu erklären. Bei der Einwirkung eines zweiten Moleküls Benzoylchlorid auf das N-Benzoyl-benzimidazol bildet sich das 1,3-Dibenzoyl-benzimidazolium-Ion, das durch die Anwesenheit von Hydroxyl-Ionen in das kristalline 1,3-Dibenzoyl-2-hydroxybenzimidazolin übergeht, welches sich in der Hitze zum N-Acyl-N,N'-dibenzoyl-o-phenylendiamin umlagert und leicht zum N,N'-Dibenzoyl-o-phenylendiamin und der entsprechenden Säure hydrolisiert wird.

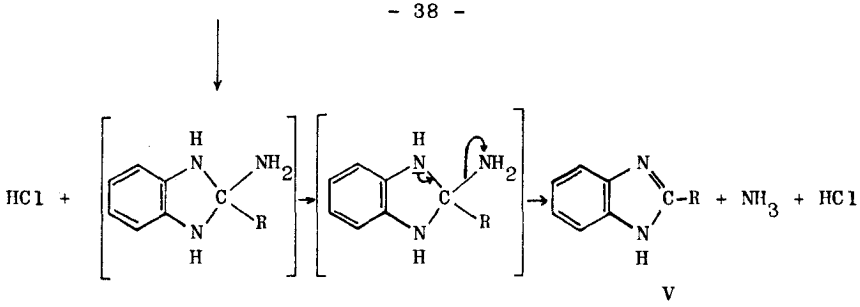




b) Einwirkung von Nitrilen auf o-Phenylendiamin

2-substituierte Benzimidazole erhält man auch beim Erhitzen von o-Phenylendiamin-hydrochlorid mit Nitrilen über 200° C. Diese Methode versagt aber, wenn das o-Phenylendiamin nicht als Hydrochlorid vorliegt. Dieses Verhalten untersuchten Hölljes & Wagner (93). Sie zeigten, dass bei der Einwirkung von Iminohalogeniden auf o-Phenylendiamin Ringschluss eintritt. Daraus schlossen sie, dass das Nitril in Wechselwirkung mit dem Hydrochlorid erst in das Iminochlorid (III) übergeführt wird, welches dann mit dem freien o-Phenylendiamin das N-Iminoalkyl-o-phenylendiamin-hydrochlorid (IV) bildet, das unter Austritt von Ammoniak in das Benzimidazol übergeht (V).

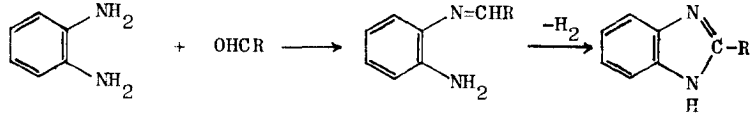




Im Unterschied zu den besprochenen Alkylnitrilen reagiert Bromcyan schon in wässrigem Milieu mit o-Phenylendiaminen unter Bildung von 2-Aminobenzimidazolen (94).

c) Einwirkung von Aldehyden und Ketonen auf o-Phenylendiamin

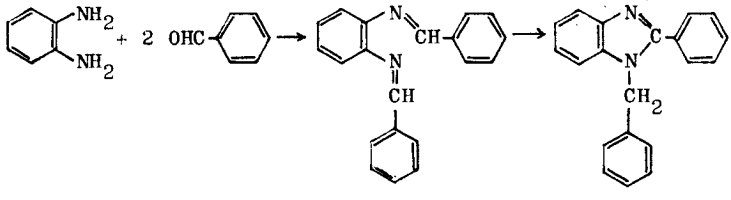
Grösseres praktisches Interesse besitzt die Darstellung von Benzimidazol-Derivaten aus o-Phenylendiaminen und Aldehyden. Diese Reaktion verläuft über eine Schiff'sche Base als Zwischenprodukt, das unter Ringschliessung und gleichzeitiger Dehydrierung zum Benzimidazol oxydiert wird.



Als Dehydrierungsmittel wurden Luftsauerstoff (95), überschüssiger Aldehyd (96), die gebildete Schiff'sche Base selbst (97), Quecksilber II-oxyd (98), Kupfer-II-acetat (99), Bleiacetat (100) und in neuerer Zeit Nitro- und Dinitrobenzol (101) verwendet. Besonders nach der Methode von Weidenhagen (99), die mit Kupferacetat in wässriger oder alkoholischer Lösung arbeitet, wurden gute Resultate erhalten. Nachteilig wirkt sich die Zersetzung der Benzimidazol-Kupferverbindung durch Schwefelwasserstoff aus, da der entsprechende Kupfersulfid-Niederschlag das freie Benzimidazol adsorptiv festhält. Im Unterschied zu dieser Methode führt das mit Nitrobenzol als Dehydrierung und Lösungsmittel arbeitende Verfahren direkt zum freien Benzimidazol. Nach dieser Methode wurden

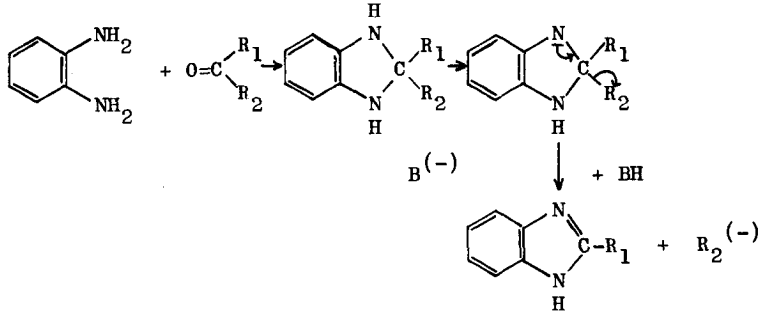
Alkyl-, Aryl- und heterocyclische Aldehyde erfolgreich mit o-Phenylendiamin umgesetzt.

Bei der Abwesenheit von Oxydationsmitteln führt die Reaktion zu 1,2-substituierten Benzimidazolen neben 2-substituierten Benzimidazolen. Diese Reaktion wurde durch Ladenburg (102) entdeckt und ist auch als "Aldehydinsynthese" bekannt. Es war das Verdienst von Hinsberg (103) zu zeigen, dass 1,2-disubstituierte Benzimidazole entstehen. Er fand, dass das durch die Aldehydinsynthese erhaltene Produkt aus Benzaldehyd und o-Phenylendiamin identisch ist mit der durch Alkylierung von 2-Phenylbenzimidazol mit Benzylchlorid entstandenen Verbindung.



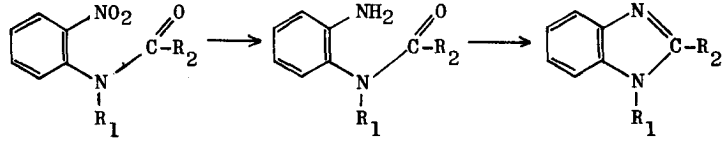
Bei der Reaktion von Ketonen mit o-Phenylendiamin entstehen 2-disubstituierte Dihydro-Benzimidazole. Diese zerfallen in der Wärme unter Bildung von 2-monosubstituiertem Benzimidazol und einem Kohlenwasserstoff. Der Zerfall eines unsymmetrisch substituierten Benzimidazols kann zur Bildung von zwei verschiedenen Benzimidazolen führen, je nachdem, welcher Substituent die Abspaltung bevorzugt. Allgemein kann man sagen, dass derjenige Substituent erhalten bleibt, der die grösste Resonanzenergie zur Stabilität des Moleküls an dieses abgibt. Versuche mit den verschiedensten Ketonen und Diaminen führten Elderfield & Mitarb. (104) durch. Bei der Einwirkung von Methyl-isopropyl-, Methyl-isobutyl- und Methyl-tert.-butyl-ketonen auf o-Phenylendiamin wird immer 2-Methyl-benzimidazol erhalten. Dies ist verständlich, da die Methylgruppe durch Hyperkonjugation einen grösseren Resonanzbeitrag an die Stabilität des Moleküls leistet als die anderen Reste. Aus diesen Ueberlegungen wird die Reaktion von Acetophenon mit o-Phenylendiamin zu 2-Phenyl-benzimidazol führen, das schon durch die

Versuche von Ladenburg & Rügheimer (105) bewiesen ist. Der Mechanismus dieser, durch Basen katalytisch geförderten Reaktion kann folgendermassen formuliert werden:



d) Reduktion von acylierten o-Nitroanilinen

Neben der Benzimidazol-Synthese aus o-Phenylendiamin und Carbonsäuren ist diese Methode eine der häufigst angewandten. Sie wird besonders bei der Darstellung von 2-Aryl-benzimidazolen verwendet. Durch die Reduktion der Nitrogruppe gehen die acylierten o-Nitroaniline in die Monoacyl-o-phenylendiamine über, die, analog der Benzimidazolsynthese, aus o-Phenylendiamin und Carbonsäure, unter Ringschliessung zu den entsprechenden Benzimidazolen führen. Die Reduktion von acyliertem N-Alkyl- oder Aryl-o-nitroanilin führt zur Bildung von 1-Alkyl- oder Aryl-benzimidazol.



Das meist verwendete Reduktionsmittel ist Zinn und Salzsäure. Nach dieser Methode reduzierte Hobrecker (106) als erster 2-Nitro-4-methylacetanilid und erhielt als "Anhydrobase" das 2,5-(oder 2,6)-Dimethylbenzimidazol. Aber auch Zinkstaub und Essigsäure (107), Eisen und verdünnte Salzsäure (108), elektrische Reduktion in saurer

Lösung (109), katalytische Reduktion mit Palladium in essigsaurer Lösung (110) und Platinoxyd in Aetherlösung unter sauren Bedingungen (111) wurden zur Reduktion verwendet.

2. Benzimidazol-2-essigsäureaminoäthylester

a) Darstellung der 2-(1'-Cyano)-alkyl-benzimidazole

Copeland & Day (112) gelang 1943 die Synthese des 2-(1'Cyano)-methyl-benzimidazols durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit Cyanessigester, die mit 70-proz. Ausbeute verläuft. Diese Reaktion, deren Resultate wir gut reproduzieren konnten, ist sehr temperatur- und zeitabhängig. Bei zu hoher Reaktionstemperatur oder zu langer Reaktionszeit bildet sich ein nicht zu reinigendes Harz. Versuche, das 2-(1'-Cyano)-äthyl-benzimidazol analog der Synthese von Copeland & Day (112) darzustellen, führten trotz weitgehender Variation der Versuchsbedingungen nicht zum Ziel. Das bei der Kondensation von o-Phenylendiamin mit 1-Cyanopropionsäureamid oder 1-Methylcyanessigsäureäthylester entstandene, nicht fassbare Produkt führte unter Abspaltung von Cyanwasserstoff zu einem unlöslichen Polymerisat. In diesem Zusammenhang sei die Arbeit von Bachman & Heisey (113) über die Darstellung von Vinylderivaten heterocyclischer Fünferringe erwähnt. Sie beobachteten die spontane Abspaltung von Chlorwasserstoff aus 2-(2'-Chloräthyl)-benzimidazol, das zu unlöslichem, polymerem Produkt führte. Auch King & Mitarb. (114) machten in ihren Versuchen mit 2-(2'-Chloräthyl)-benzimidazol die gleiche Beobachtung.

Eine unter milderen Bedingungen arbeitende Methode, die dem leichten Abspalten von Cyanwasserstoff Rechnung trägt, würde die Umsetzung von 2-(1'-Chloräthyl)-benzimidazol mit Kaliumcyanid darstellen. Sie ist aber, wie unten ersichtlich, ungangbar. Aus den Arbeiten von Bloom & Day (115) und Roeder & Day (116) ist die starke Reaktionsfreudigkeit von 2-Chlormethyl-benzimidazol und 2-(1'-Chloräthyl)-benzimidazol im Umsatz mit primären und sekun-

dären Aminen ersichtlich. Diese Reaktionsfreudigkeit des Chloratoms in den erwähnten Verbindungen ist weiter nicht erstaunlich, besitzen sie doch eine allyl- oder benzylchlorid-ähnliche Struktur. In den Untersuchungen über den Allylcharakter der 2-(1'-Chloräthyl)-benzimidazole erhielten Skolnik & Mitarb. (116) beim Umsatz des 2-Chlormethyl-benzimidazols mit Grignardverbindung oder Kaliumcyanid, im Gegensatz zum Verhalten von Allylchlorid, unidentifizierbare, harzige Produkte. Für dieses anormale Verhalten machten Skolnik & Mitarb. (116) den freien Iminowasserstoff verantwortlich. Setzen sie nämlich 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol mit Kaliumcyanid um, so schied sich das gebildete Kaliumchlorid quantitativ ab. Aus der leicht basischen Reaktionslösung, die genügte, um das gebildete Nitril zu verseifen, isolierten sie in guter Ausbeute das 1-Methyl-2-benzimidazol-essigsäureamid.

Da es uns in keinem Versuch zur Darstellung des 2-(1'-Cyano)-äthyl-benzimidazols gelang, das harzige Polymerisat zu isolieren, konnten wir nicht feststellen, ob es sich um ein Polyvinyl-benzimidazol, oder ein durch die Polymerisation der Nitrilgruppe gebildetes Produkt handelt oder um ein Gemisch dieser beiden Stoffe. Im Zusammenhang mit diesen Versuchen gelang uns die Darstellung des 1-Methyl-2-cyanomethyl-benzimidazols durch Kondensation von N-Methyl-o-phenylendiamin mit Cyanessigester.

Die Methode von Copeland & Day (112) liess sich mit Erfolg zur Darstellung des 2-(1'-Cyano)-propyl-benzimidazols übertragen. Als kleine Variation sei die Wegführung des bei der Kondensation von o-Phenylendiamin mit Monoäthylcyanessigester gebildeten Wassers und Alkohols durch Destillation erwähnt. Dadurch gelang es, die Ausbeute auf 75 % zu steigern. Die Ausbeute bei der Uebertragung dieser Synthese auf die Darstellung des 2-(1'-Cyano)-butyl-benzimidazols überschritt trotz energischer Bedingungen 17 % nicht.

Versuche, die gebildeten Benzimidazol-Verbindungen rein zu erhalten, verliefen unbefriedigend. Dass die Kondensation zur Bildung der Benzimidazol-Körper führte, wurde durch die Aufnahmen der UV-Spektren bestätigt.

Im Gegensatz zu den höher aliphatisch substituierten Cyanoessigestern verlief die Kondensation von Monophenylcyanessigester mit o-Phenylendiamin ohne Schwierigkeit. Wir konnten zur Darstellung des 2-(1'-Cyano-1'-phenyl)-methyl-benzimidazols die Methode von Copeland & Day (112) direkt übertragen.

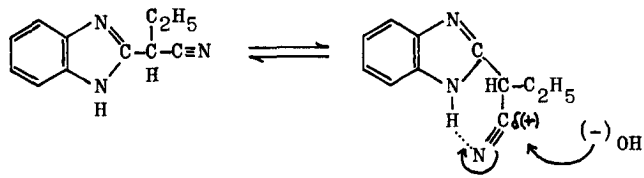
Das bei der Kondensation von substituierten Cyanessigestern mit o-Phenylendiamin zu beobachtende, so unterschiedliche Verhalten in bezug auf die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten, je nach Art des Cyanessigester-Substituenten, treffen wir auch bei der Kondensation von kernsubstituierten o-Phenylendiaminen mit unsubstituierten Cyanessigestern an. So beschreiben Lettré & Mitarb. (117) Versuche zur Darstellung des 5,6-Dimethyl-2-cyanomethylbenzimidazols analog der Synthese von Copeland & Day (112), die trotz weitgehender Variation der Versuchsbedingungen nur in maximal 12 proz. Ausbeute zum Ziel führten.

b) Verseifung zu den Benzimidazol-2-essigsäuren

Bei der Verseifung des 2-Cyanomethyl-benzimidazols mit verdünnter Natronlauge zur Benzimidazol-2-essigsäure hielten wir uns an die Vorschriften von Copeland & Day (112), deren Resultate wir bestätigen konnten. Ausserdem stellten wir das Hydrochlorid, welches gute Kristallisationsfähigkeit besitzt, zur Identifizierung dar.

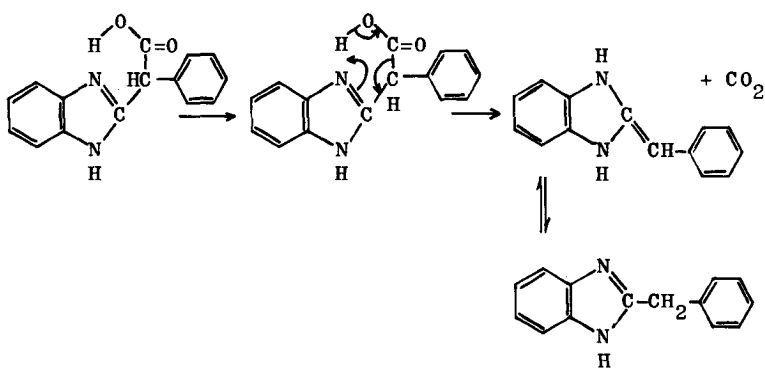
Beim Uebertragen dieses Syntheseweges auf die Verseifung des 2-(1'-Cyano)-propyl-benzimidazols verlief die Reaktion im günstigsten Falle mit 10-proz. Ausbeute. Eine Erklärung, weshalb keine besseren Ausbeuten erzielt werden konnten, ist darin zu suchen, dass die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke vom Iminowasserstoff zum Nitrilstickstoff einerseits die Verseifung der Nitrilgruppe begünstigt, sie aber andererseits zugleich in eine sterisch sehr ungünstige Stellung zwingt. Dies hat zur Folge, dass der auf den Nitrilkohlenstoff angreifenden Base nur noch ein stark beschränktes Angriffsfeld offen steht, was am Leybold Atomkalottenmodell nach Stuart & Briegleb gut ersichtlich ist. Versuche, durch ener-

gischere Versuchsbedingungen und längere Reaktionszeiten die Ausbeute zu verbessern, führten nicht zum Erfolg.



Fiel bei der Benzimidazol-essigsäure der Schmelzpunkt mit dem Decarboxylierungspunkt zusammen, so lagen die Verhältnisse bei der (1'-Aethyl)-benzimidazol-2-essigsäure weit ungünstiger. Versuche, durch Umkristallisieren ein analysenreines Produkt zu erhalten, scheiterten, da die freie Säure schon zwischen 40° und 50° C decarboxylierte. Das decarboxylierte Produkt war identisch dem von Seka & Müller (118) durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit Buttersäure erhaltenen 2-Propylbenzimidazol.

Die Verseifung der Nitrilgruppe des 2-(1'-Cyano-1'-phenyl)-methyl-benzimidazols gelang in über 60-proz. Ausbeute. Alle Versuche, aus der kalten, alkalischen Reaktionslösung durch Ansäuern mit Essigsäure die freie (1'-Phenyl)-benzimidazol-2-essigsäure zu isolieren misslangen, da die freie Säure schon unter 10° C zum 2-Benzyl-benzimidazol decarboxylierte. Diese Tatsache ist weiter nicht erstaunlich, sind doch die Benzimidazol-2-essigsäuren den β-Ketosäuren strukturverwandt. Der in α-Stellung sich befindende Phenylrest erhöht die Stabilität des "Transition State" durch Resonanz und begünstigt somit die Abspaltung von Kohlendioxyd.



c) Darstellung der Benzimidazol-2-essigsäure-diäthyl-amino-äthylester

Diäthylamino-äthylester von mono-, di- und trisubstituierten Essigsäuren sind als Spasmolytica von grossem Interesse. Zu ihrer Darstellung sind im Prinzip die allgemeinen Veresterungsmethoden anwendbar. Einige dieser Methoden lassen sich aber nicht auf die Veresterung der Benzimidazol-2-essigsäure übertragen. So beschreiben Copeland & Day (112) vergebliche Versuche zur Darstellung des Benzimidazol-2-essigsäurechlorids, als Ausgangspunkt für die Umsetzung mit Natriumalkoholat zum entsprechenden Ester. Sie erhielten bei der Einwirkung von Thionylchlorid auf Benzimidazol-2-essigsäure ein unidentifizierbares, gummiartiges Produkt.

Nach der Methode von Pinner (119) zur Darstellung von Estern thermolabiler Carbonsäuren wie β-Ketocarbonsäuren, erhielten Copeland & Day (112) in guter Ausbeute den Benzimidazol-2-essigsäure-äthylester. Ihre Resultate konnten wir in unserer Arbeit bestätigen. Der Wert dieser besonderen Veresterungsmethode liegt darin, dass sie es ermöglicht, in schonender Weise direkt vom Nitril, unter Umgehung der freien Säure, zu den Estern zu gelangen. Unter der Einwirkung von alkoholischem Chlorwasserstoff geht das Nitril in das entsprechende Iminoäther-hydrochlorid über, das durch Wasser leicht in Carbonsäureester und Ammoniumchlorid zerlegt wird.

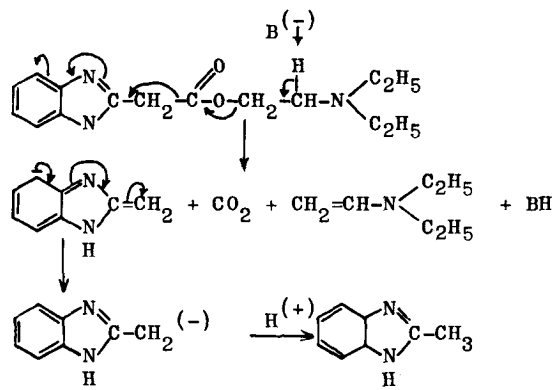
Diese Methode von Pinner (119) ist aber zur Darstellung basischer Ester nicht brauchbar, da die Aminoalkohole die freie Salzsäure unter Bildung der entsprechenden Hydrochloride der Reaktion entziehen.

Eine weitere Methode, die zur Darstellung von Benzimidazol-2-essigsäure-diäthylaminoäthylester führt, ist die Alkoholyse von Benzimidazol-2-essigsäure-äthylester mit Diäthylaminoäthylalkohol. Solche Alkoholysen gelingen besonders glatt, wenn man den Ester eines niederen Alkohols in den Ester eines höheren Alkohols überführt. Wir verschoben das Gleichgewicht noch zusätzlich zu Gunsten des Diäthylaminoäthylesters, indem wir die Alkoholyse mit einem

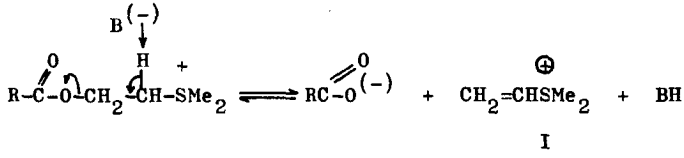
grossen Ueberschuss an Diäthylaminoäthanol durchführten und den freiwerdenden Aethylalkohol abdestillierten, oder durch Zugabe katalytischer Mengen von Natriumhydroxyd. Trotz einer erfolgreich verlaufenden Alkoholyse, welche durch den gebildeten Aethylalkohol bestätigt wurde, isolierten wir anstelle des basischen Esters, das 2-Methylbenzimidazol.

Ebensowenig erfolgreich verlief die Umsetzung von Carbonsäuresalz mit Alkylhalogenid. Wir führten die Umsetzung des Natriumsalzes mit Diäthylaminoäthylchlorid in Aethanol durch, wobei wir bei Zimmertemperatur und am Rückfluss arbeiteten. Aber trotz weitgehender Variation der Versuchsbedingungen und quantitativem Abscheiden von Natriumchlorid, isolierten wir wiederum nur 2-Methylbenzimidazol.

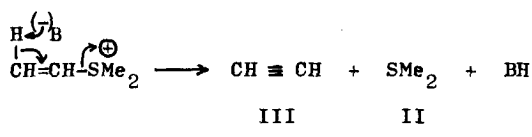
Dass sich der basische Ester nach den beschriebenen Methoden gebildet hat, ist augenscheinlich, doch genügt die leicht basische Reaktionslösung, um den gebildeten Ester sofort nach untenstehendem Schema zerfallen zu lassen.



Aehnliche Beobachtungen machten Mamalis & Rydon (120) in ihrer Arbeit über den alkalischen Zerfall von 2-Aroyloxy-äthylsulfoniumjodiden. Sie zeigten, dass 2-Aroyloxyäthyldimethylsulfoniumjodide ausserordentlich alkaliempfindlich sind, indem sie schon bei pH 10 in der Kälte in die entsprechenden Säuren und Dimethyl-vinylsulfoniumjodid (I) zerfallen.



Bei der Einwirkung eines zweiten Aequivalentes Base bei 95° C beobachteten sie weiter den Zerfall des Dimethyl-vinyl-sulfoniumjodids in Dimethylsulfid (II), welches sie als Quecksilberchlorid-Additionsverbindung und Acetylen (III), das sie als Kupferacetylid, identifizieren konnten.



Beim Uebertragen dieser Versuchsbedingungen in die Stickstoffreihe stellten Mamalis & Rydon (120) weiter fest, dass auch die 2-Aroyloxyäthyl-trimethylammoniumverbindungen ebenso leicht in die entsprechenden Säuren und Trimethyl-vinyl-ammonium-Verbindungen zerfallen, dass aber in der Wärme kein weiterer Zerfall zu Acetylen und Trimethylamin stattfindet.

3. 1-Methyl-2(β-aminoäthoxymethyl)-benzimidazole

a) Darstellung des 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazols

Die Herstellung dieser Verbindung ist nach zwei verschiedenen Verfahren möglich. Sie gelingt durch Kondensation von Monochloressigsäure mit Mono-methyl-o-phenylendiamin oder durch Methylierung des Aminostickstoffes des 2-Hydroxymethyl-benzimidazols und nachträglichen Ersatz der 2-Hydroxy-Gruppe durch Chlor.

Durch Kondensation von N-Methyl-o-phenylendiamin mit Chloressigsäure

Durch Einwirkung von p-Toluolsulfochlorid auf o-Nitroanilin in Gegenwart von Pyridin stellten Usherwood & Whiteley (121) das N-o-Nitro-phenyl-p-toluylsulfonamid dar, das sie portionenweise in 10-proz. Natriumhydroxydlösung suspendierten und mit Dimethylsulfat zum N-o-Nitro-phenyl-methyl-p-toluylsulfonamid methylierten, unter Aufrechterhaltung der Alkalität mit 10-proz. Natriumhydroxydlösung. Durch Kochen der methylierten Verbindung in einer Lösung von Eisessig und konz. Schwefelsäure spalteten sie den Tosylrest ab und erhielten das o-Nitro-methylanilin. Nach der gleichen Methode arbeitete Phillips (122) mit einer kleinen Variation bei der Methylierung des N-o-Nitro-phenyl-p-toluylsulfonamids. Roeder & Day (123) übernahmen bei der Darstellung des Nitro-methylanilins die Verfahren von Usherwood & Whiteley (121) mit der Modifikation von Phillips (122). Die Reduktion des o-Nitro-methylanilins zum o-Amino-methylanilin führten Usherwood & Whiteley (121) und Phillips (122) mit Zinn und Salzsäure durch. Die Arbeit von Usherwood & Whiteley (121) enthält keine genauen Angaben über die Durchführung der Reaktion, die mit 84-proz. Ausbeute zum o-Amino-methylanilin führte. Genaue Versuchsbedingungen sind erstmals von Phillips (122) beschrieben worden. Er führte die Reduktion des o-Nitro-methylanilins mit Zinn und Salzsäure während 15 Minuten bei 90° C durch. Mit 25-proz. Natriumhydroxydlösung fällte er das Zinn als Hydroxyd und extrahierte das Filtrat mit Aether. Durch Zugabe von konz. Salzsäure zur flüssigen, freien Base, erhielt er das o-Amino-methylanilin-dihydrochlorid in 23,4-proz. Ausbeute.

Eine sehr leistungsfähige Methode beschrieben Roeder & Day (123), die mit 10-proz. Palladiumkohle das o-Nitromethylanilin in salzsaurer, alkoholischer Lösung unter Wasserstoff katalytisch reduzierten. Sie erhielten in 92-proz. Ausbeute das o-Amino-methylanilin-dihydrochlorid. Brady & Reynolds (124) reduzierten das o-Nitromethylanilin mit Natriumhydrosulfit, suspendiert in siedendem Wasser. Ihre Arbeit enthält keine genauen Angaben über die Ausbeute.

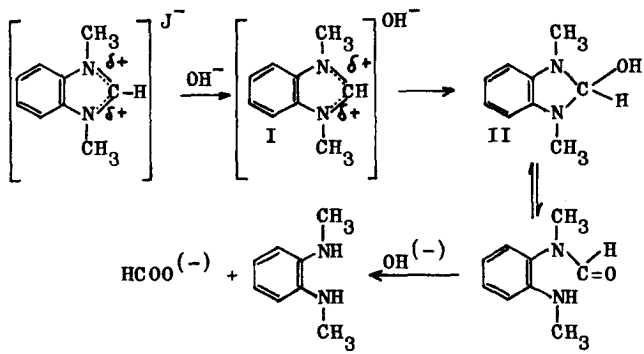
Bei der Darstellung des o-Nitro-methylanilins hielten wir uns an die Vorschriften von Roeder & Day (123) deren Resultate wir gut reproduzieren konnten. Da wir grosse Mengen o-Nitro-methylanilin reduzieren mussten, benutzten wir aus apparativen Ueberlegungen nicht die ausgezeichnete Methode der katalytischen Reduktion von Roeder & Day (123). Wir versuchten daher die von Phillips (122) beschriebene Methode durch Veränderung der Reaktionsbedingungen zu verbessern. Die Reduktion des o-Nitro-methylanilins führten wir mit der äquivalenten Menge Zinn und einem 25-proz. Ueberschuss an 10 n-Salzsäure durch. Das Zinn trugen wir während 3 Stunden bei 90° C in kleinen Portionen in die Reaktion ein. Wie Phillips (122) neutralisierten wir mit 25-proz. Natronlauge, schenkten aber der Aufarbeitung der neutralen Reaktionslösung grössere Beachtung, da das entstehende Zinnhydroxyd das freie o-Amino-methylanilin adsorptiv festhält. Ueber 40 % freies o-Aminomethylanilin konnten wir mit heissem Aethanol aus dem Zinnhydroxyd eluieren. Durch diese Verbesserungen gelang es uns, die Ausbeute bei der Reduktion des o-Nitro-methylanilins auf 82 % zu steigern. Mit konz. Salzsäure konnten wir die freie Base in 95-proz. Ausbeute in das o-Aminomethylanilin-dihydrochlorid überführen.

Nach den Vorschriften von Skolnik & Mitarb. (125), die mit der Philipp'schen Benzimidazolsynthese arbeiteten, kondensierten wir o-Amino-methylanilin-dihydrochlorid mit Chloressigsäure zu 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol, wobei wir ihr Resultat bestätigen konnten.

Durch Methylierung des Iminowasserstoffes der Benzimidazolverbindung

Das Ausgangsprodukt dieses Syntheseweges, das 2-Chlormethylbenzimidazol, gewannen wir durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit Chloressigsäure nach den Vorschriften von Bloom & Day (126). Durch kurzes Kochen in Wasser, nach der Methode von Skolnik & Mitarb. (125) führten wir das 2-Chlormethyl-benzimidazol in das 2-Hydroxybenzimidazol über.

Für die Methylierung des sauer reagierenden Iminowasserstoffs des 2-Hydroxy-benzimidazols zum 1-Methyl-2-hydroxymethyl-benzimidazol stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die Einwirkung von Alkylhalogeniden auf Benzimidazole untersuchte besonders Fischer (127,128,129). Er stellte fest, dass äquimolare Mengen Benzimidazol und Methyljodid in Methanol bei 90-100° C im Rohr fast ausschliesslich 1-Methyl-benzimidazol-hydrojodid gaben (130). Bei energischeren Bedingungen führte die Reaktion zu 1,3-Dialkylbenzimidazolium-jodiden. Durch Einwirkung von heissen Alkali zerfallen die Benzimidazolin-halogenide unter Ringöffnung in N,N'-Dialkyl-o-phenylendiamine und ein Molekül Carbonsäure. Diese Reaktion ist eine praktisch wertvolle Methode zur Darstellung von N,N'-Dialkyl-o-phenylendiaminen. Als Zwischenprodukte treten dabei die in Aether unlösliche Ammoniumbase I und die durch Niementowski (131) entdeckte, in Aether lösliche Carbinolbase (II) auf.



Ein weiterer Syntheseweg zu N-substituierten Benzimidazolen führt über die N-Metallbenzimidazole als Ausgangs- oder Zwischenprodukte. Vor allem die Silber- (132,133), Natrium- (134) und Kaliumsalze (133,135) wurden zur Einführung der Alkylgruppe verwendet. Schliesslich sei noch die Methylierung mit Methylsulfat erwähnt, die mit und ohne Zusatz von Alkali durchgeführt werden kann (136).

Von den angeführten Methoden wählten wir zur Darstellung des 1-Methyl-2-hydroxymethyl-benzimidazols das über das N-Natriumsalz

führende Verfahren. Bei der Bildung des N-Natrium-2-hydroxymethylbenzimidazols verwendeten wir Natriummethylat, Natriumäthylat und Natriumhydrid. Die nachträgliche Methylierung führten wir mit einem 100-proz. Ueberschuss an Methyljodid durch. Die besten Resultate erzielten wir mit der Natriumhydrid-Methode, bei der wir das 1-Methyl-2-hydroxymethyl-benzimidazol in 46,9-proz. Ausbeute erhielten. Die Ausbeuten mit Natriummethylat und Natriumäthylat blieben unter 35 %. Durch Chlorierung des 1-Methyl-2-hydroxybenzimidazols mit Thionylchlorid in Anlehnung an die Vorschriften von Skolnik & Mitarb. (125) erhielten wir das 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol in guter Ausbeute.

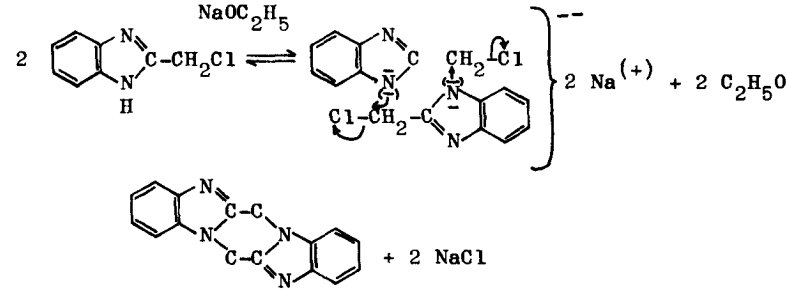
b) Darstellung der 1-Methyl-2(β-dialkylaminoäthoxymethyl)-benzimidazole

Von den 2-Benzimidazol-methylalkyl(aryl)äthern sind in der Literatur nur sehr wenige Beschrieben, nämlich:

2-(Methoxymethyl)-benzimidazol (137,138)
2-(Aethoxymethyl)-benzimidazol (137,139)
2-(Phenoxymethyl)-benzimidazol (137,138)
2-(1,1-Dimethyl-1-äthoxymethyl)-benzimidazol (139)

Diese Verbindungen wurden, mit Ausnahme der letzteren, welche durch Umsetzung von 2-(1,1-Dimethyl-1-chlormethyl)-benzimidazol mit Aethanol unter Zusatz von Pyridin dargestellt wurde, durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit den entsprechenden Alkoxy- oder Aryloxy-essigsäuren erhalten.

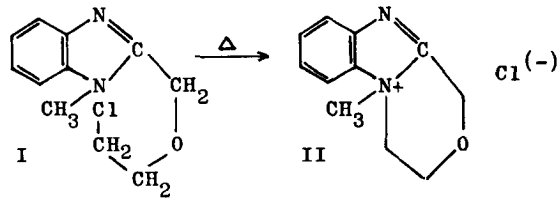
Versuche, durch Umsetzung von 2-Chlormethyl-benzimidazol mit Natriumäthylat zum 2-(Aethoxymethyl)-benzimidazol zu gelangen, scheiterten, da in 73-proz. Ausbeute das Dibenzamido-(1,2-a)-(1',2'-d)-piperazin gebildet wurde (125).



Ebenso erfolglos verliefen die Versuche, das 2-(Aethoxymethyl)-benzimidazol durch Kondensation von 2-Chlormethyl-benzimidazol mit Aethanol in Anwesenheit von Pyridin darzustellen, da nur das unveränderte Ausgangsprodukt isoliert werden konnte.

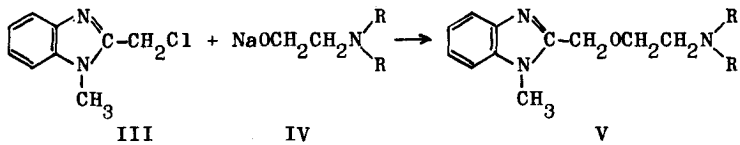
Ist die Literatur über die 2-Alkoxymethyl-benzimidazole recht spärlich, so fehlt sie ganz in der von uns bearbeiteten 1-Methyl-2-alkoxymethyl-benzimidazol-Reihe.

Bei der Umsetzung des 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazols mussten wir keinen Ringschluss zum Piperazin befürchten, da der Iminowasserstoff durch die Methylgruppe ersetzt ist. Wir erhielten auf diese Weise in 86-proz. Ausbeute das schön kristalline 1-Methyl-2-äthoxymethyl-benzimidazol-hydrochlorid durch Zusetzen von äthanolischer Salzsäure und absolutem Aether zur hellgelben, öligen Base. In gleicher Weise stellten wir durch Umsetzung von Mononatriumglykolat (140) mit 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol in 74-proz. Ausbeute das 1-Methyl-2(β-hydroxyäthoxymethyl)-benzimidazol-hydrochlorid dar, das sich ohne Schwierigkeiten mit Hilfe von Thionylchlorid in das 1-Methyl-2(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol-hydrochlorid überführen liess. Die durch Neutralisation mit Natriumbicarbonat in der Kälte gewonnene, wasserunlösliche ölige Base (I) wandelte sich um 100° C in ein wasserlösliches, kristallines, quaternäres Produkt (II) um, das sich über 200° C zersetzt.

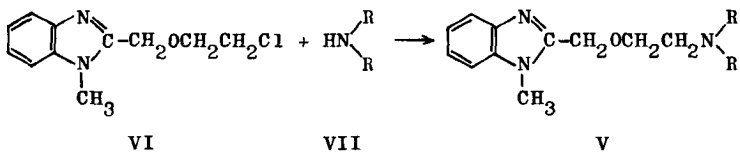


Um zu den für unsere Arbeit interessanten 1-Methyl-2(β-dialkylaminoäthoxymethyl)-benzimidazolen (V) zu gelangen, stehen jetzt zwei prinzipielle, verschiedene Wege offen:

1. Die Einwirkung von 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol (III) auf Natriumdialkylaminoäthylat (IV) analog der oben beschriebenen Synthese.



2. Die Kondensation von Dialkylaminen mit 1-Methyl-2(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol (VI).



Dieser zweite Syntheseweg, dessen Ausgangsprodukte leicht zugänglich sind, hat den Nachteil, dass die Kondensation von Dialkylamin mit 1-Methyl-2-(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol, auf Grund der leichten Quaternisierung der letzteren Verbindung, unter relativ milden Bedingungen ausgeführt werden muss. Wir verwendeten daher zur Darstellung des 1-Methyl-2(β-diäthylaminoäthoxymethyl)-benzimidazols die von Clinton & Mitarb. (141) verbesserte Methode von Adams (142). Die Kondensation von Dialkylamin mit Trimethylenchlorhydrin führte Adams (142) ohne Lösungsmittel bei 100° C durch. Clinton & Mitarb. (141) gelang es, die Reaktion

durch Zusatz von Natrium- oder Kaliumjodid in alkoholischer Lösung am Rückfluss durchzuführen. Trotz der herabgesetzten Reaktionstemperatur konnten sie eine bedeutende Verbesserung der Ausbeute erzielen. Unsere Versuche, Diäthylamin mit 1-Methyl-2(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Natriumjodid bei 50°C zu kondensieren, verliefen erfolglos. Wir konnten nur Ausgangsmaterial zurückgewinnen. Wir versuchten dann unter etwas energischeren Bedingungen im Bombenrohr bei 70° C während 24 Stunden zu der gewünschten Verbindung zu gelangen. Neben wenig quaternisiertem Produkt konnte nur reines Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Mit Erfolg liess sich aber die leicht modifizierbare Methode, die wir zur Bildung der 1-Methyl-2(alkoxymethyl)-benzimidazole anwandten, auf die Darstellung der 1-Methyl-2(β-dialkylaminoäthoxy)-benzimidazole übertragen, d.h. Kochen in absolutem Dioxan. Da die Natriumdialkylaminoalkoholat-Bildung in dialkylaminoalkoholischer Lösung erschwert ist durch das Entstehen hochviskoser Lösungen, die ein leichtes Ablösen des gebildeten Wasserstoffes vom Natriummetall erschweren, führten wir diese Reaktion in absolutem Dioxan mit fein pulverisiertem Natriumamid durch. Auch die anschliessende Umsetzung des erfolgreich gebildeten Natriumaminoalkoholats mit 1-Methyl-2-Chlormethyl-benzimidazol vollzogen wir in absolutem Dioxan.

Alle in dieser Arbeit dargestellten 1-Methyl-2(β-dialkylaminoäthoxymethyl)-benzimidazole sind Flüssigkeiten. Doch lassen sich nur die Dimethyl- und die Diäthylverbindungen dieser Reihe unzersetzt destillieren. Die höher substituierten Verbindungen reinigten wir durch Schnellchromatographie an Aluminiumoxyd. Erst die so gereinigten Basen lassen sich mit den üblichen Methoden in die kristallinen, allerdings sehr hygroskopischen Dihydrochloride überführen.

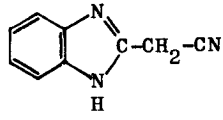
C. Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert. Die Analysen wurden von Herrn Dr. H. Lehner im Mikrolaboratorium der Dr. A. Wander A.G., Bern mit grosser Sorgfalt ausgeführt, wofür wir ihm an dieser Stelle bestens danken.

1. Benzimidazol-2-essigsäureaminoäthylester

a) Herstellung der 2(1'-Cyano)-alkyl-benzimidazole

2-Cyanomethyl-benzimidazol



54 g (0,5 Mol) o-Phenylendiamin und 85 g (0,75 Mol) Cyanessigsäureäthylester kochten wir während 30 Minuten am Rückfluss. Wir achteten darauf, dass die Temperatur des Oelbades 184° C nicht überstieg. Beim Abkühlen erstarrte die dunkelbraune Lösung. Den festen Rückstand brachen wir auf und extrahierten ihn gut mit Aether. Den Aether-unlöslichen Teil lösten wir in heissem Wasser und entfärbten diese orange Lösung mit Aktivkohle. In der Kälte kristallisierte das 2-Cyanomethyl-benzimidazol aus. Erhalten 53,4 g (68 % der Theorie). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aethanol/Wasser erhielten wir ein bei 209-210° C schmelzendes Produkt.

3,908 mg geben 9,840 mg CO_2 und 1,548 mg H_2O

$C_9H_7N_3$	Ber.	C	68,77	H	4,49 %
157,17	Gef.		68,71		4,43 %

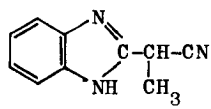
2-Cyanomethyl-benzimidazol-hydrochlorid

1,57 g (0,01 Mol) 2-Cyanomethyl-benzimidazol lösten wir in 5 ccm 2 n-Salzsäure von 0° C. Unter vermindertem Druck verdampften wir die Lösung bei 20° C zur Trockene. Den weissen Rückstand kristallisierten wir mehrmals aus absolutem Aethanol/Aether zur Analyse um. Zp. < 200° C.

4,028 mg geben 8,250 mg CO_2 und 1,498 mg H_2O
2,024 mg geben bei 22°, 717 mm Hg 0,401 ml N_2
2,019 mg brauchen 0,1046 ml 0,1 n-$AgNO_3$

$C_9H_8N_3Cl$	Ber.	C 56,00	H 4,17	N 21,77	Cl 18,36 %
193,635	Gef.	55,89	4,16	21,63	18,37 %

2-(1'-Cyano)-äthyl-benzimidazol

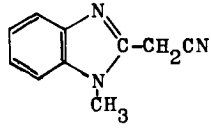


a) 10,8 g (0,1 Mol) o-Phenylendiamin und 12,7 g (0,1 Mol) Monomethyl-cyanessigsäure-äthylester erhitzten wir in einem 250 ccm Rundkolben auf 184° C. Aus einer nach einer halben Stunde entnommenen Probe konnte nur unverändertes Ausgangsprodukt isoliert werden. Während weiterer vier Stunden liessen wir die Reaktion bei 184° C. Die abgekühlte, schwarz-braune Reaktionslösung extrahierten wir mit Aether. Aus dem Aetherauszug konnte nach dem Eindampfen am Vakuum und Umkristallisation des Rückstandes aus Wasser 7 g unverändertes o-Phenylendiamin isoliert werden. Eine Probe des ätherunlöslichen, harzigen Rückstandes, der nicht durch Umkristallisation zu reinigen war, wurde einer Hochvakuumsublimation unterzogen. Mittels Sublimation bei 0,02 mm Hg und 80° C während 3 Stunden konnte aus dem Harz eine weisse Substanz abgetrennt werden, die sich bei 160-163° C zersetzte. Die gefundenen Analysenwerte C 24,78, H 4,27 % N Spuren, erlaubten keinen Vergleich mit einem bekannten Produkt, da die Substanz mehr Sauerstoff enthielt als alle in Betracht kommenden Verbindungen.

b) 5,4 g (0,05 Mol) o-Phenylendiamin und 6,3 g (0,05 Mol) Monomethyl-cyanessigsäureäthylester gaben wir in ein Bombenrohr und füllten dieses vor dem Zuschmelzen mit Stickstoff. Dieser Ansatz wurde während 24 Stunden auf 160-165° C erhitzt. Beim Oeffnen des auf 0° C abgekühlten Rohres konnte ein starker Druck festgestellt werden, ebenso war Blausäure nachweisbar. Es gelang uns nicht, aus dem harzigen Reaktionsprodukt eine reine Substanz zu isolieren.

c) Unter Stickstoffspülung schmolzen wir 10,8 g (0,1 Mol) o-Phenylendiamin mit 9,8 g (0,1 Mol) 1-Cyanopropionsäureamid bei 150-160° C während 24 Stunden zusammen. Während der Kondensation konnte die Bildung von Ammoniak nachgewiesen werden. Aus dem braunschwarzen Reaktionsharz liess sich keine reine Substanz abtrennen.

<u>1-Methyl-2-cyano-methyl-benzimidazol</u>

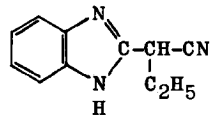


6,1 g (0,05 Mol) N-Methyl-o-phenylendiamin und 8,5 g (0,075 Mol) Cyanessigsäure-äthylester erhitzten wir während 30 Minuten am Rückfluss. Die Reaktionslösung erstarrte beim Abkühlen zu einer kristallinen Masse. Der mit Aether extrahierte Rückstand wurde aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 5,5 g (64,3 % der Theorie). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absolutem Aethanol erhielten wir das analysenreine Produkt. Smp. 132-133°.

3,520 mg geben 9,038 mg CO_2 und 1,705 mg H_2O
3,116 mg geben bei 22°, 710 mm Hg 0,704 ml N_2

$C_{10}H_9N_3$	Ber.	C 70,15	H 5,30	N 24,55 %
171,196	Gef.	70,07	5,42	24,42 %

2(1'-Cyano)-propyl-benzimidazol

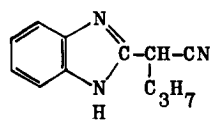


In einem 250 ccm Rundkolben erhitzten wir 27 g (0,25 Mol) o-Phenylendiamin und 53 g (0,375 Mol) Mono-äthyl-cyanessigsäure-äthylester auf 184° C. Der bei der Kondensation sich bildende Alkohol und das Wasser destillierten wir am absteigenden Kühler ab. Nach 3½ Stunden waren 14 ccm Alkohol und Wasser abdestilliert. Wir beendigten hier die Reaktion, liessen das Reaktionsgemisch abkühlen, wobei sich bereits über 100° Kristalle ausschieden. Wir extrahierten das Rohprodukt mit Aether. Erhalten 35 g Ausbeute (75,6 % der Theorie). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aethanol und Entfärbung mit Aktivkohle, erhielten wir das reine 2-(1'-Cyano-propyl)-benzimidazol. Smp. 194°.

4,060 mg geben 10,60 mg CO_2 und 2,23 mg H_2O
1,868 mg geben bei 22°, 718 mm Hg 0,385 ml N_2

$C_{11}H_{11}N_3$	Ber.	C 71,33	H 5,99	N 22,69 %
185,212	Gef.	71,25	6,15	22,53 %

2(1'-Cyano)-butyl-benzimidazol



a) Zu 10,8 g (0,1 Mol) o-Phenylendiamin gaben wir in einem 100 ccm Rundkolben 20 g (0,14 Mol) n-Propyl-cyanessigsäure-äthylester. Im Oelbad erhitzten wir während 4 Stunden auf 184-190°. Der bei der Kondensation entstehende Alkohol und das Wasser konnten aus dem offenen Kolben entweichen. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches extrahierten wir mit Aether. Als Rückstand erhielten wir 3 g eines leicht gelblichen Produktes. Aus der Aetherlösung konnten wir, nach dem Einengen am Vakuum und Umkristallisieren aus Wasser, 6 g o-Phenylendiamin zurückgewinnen. Das Rohprodukt kri-

stallisierten wir mehrmals aus Aethanol um und erhielten ein sich über 200° C zersetzendes Produkt.

3,569 mg geben 8,81 mg CO_2 und 2,02 mg H_2O

$C_{12}H_{13}N_3$	Ber.	C 72,33	H 6,57 %
199,248	Gef.	67,37	6,33 %

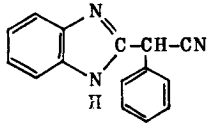
Das U.V.-Spektrum zeigt die Abwesenheit eines Benzimidazolkörpers.

b) In einem zweiten Ansatz wurden 5,4 g (0,05 Mol) o-Phenylendiamin und 7,7 g (0,05 Mol) n-Propyl-cyanessigsäure-äthylester während 24 Stunden im Rohr bei 140° C belassen. Im Rohr hatten sich weisse Kristalle aus der roten Lösung ausgeschieden. Die Kristalle wurden gesammelt und mit Aether gewaschen. Ausbeute 1,7 g (17 % der Theorie). Sie sind in Aether, Aceton, Aethanol, Oxalester und Cyanessigester sehr schwer oder unlöslich. Zur Analyse kristallisierten wir mehrmals aus Pyridin um. Zp. 200° C. Das U.V.-Spektrum bestätigt das Vorliegen eines Benzimidazolkörpers, aber nicht die von uns gewünschte Verbindung.

2,620 mg geben 7,05 mg CO_2 und 1,47 mg H_2O

$C_{12}H_{13}N_3$	Ber.	C 72,33	H 6,57	N 21,09 %
199,248	Gef.	73,43	6,27	20,62 %

<u>2(1'-Cyano-1'-phenyl)-methyl-benzimidazol</u>



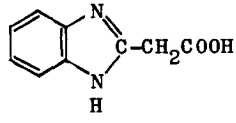
In einem 100 ccm Rundkolben lösten wir 10,8 g (0,1 Mol) o-Phenylendiamin in 28 g (0,15 Mol) Mono-phenylcyanessigsäure-äthylester. Während 40 Minuten liessen wir die Reaktion bei 184° C am Rückfluss. Nach dem Abkühlen der gelben Reaktionslösung auf 0° C versetzten wir sie mit Aether, wobei sofort ein gelbweisses Produkt ausfiel. Wir filtrierten den Niederschlag ab und wuschen mit Aether gut nach. Ausbeute 18 g (77,2 % der Theorie).

Wir lösten das Rohprodukt in heissem Aethanol und entfärbten die Lösung mit Hilfe von Aktivkohle. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Aethanol blieb der Smp. konstant. Smp. 206-208°. Das durch Verseifung und Decarboxylierung erhaltene 2-Benzyl-benzimidazol erhielten wir durch Umkristallisieren aus Aethanol/Wasser 20:1 analysenrein. Smp. 188°C.

3,172 mg geben 9,42 mg CO_2 und 1,66 mg H_2O
3,513 mg geben bei 25°, 716 mm Hg 0,441 ml N_2

$C_{14}H_{12}N_2$	Ber.	C 80,70	H 5,81	N 13,45 %
208,252	Gef.	81,04	5,86	13,55 %

<u>Benzimidazol-2-essigsäure</u>



7,8 g (0,05 Mol) 2-Cyanomethyl-benzimidazol, in einer Lösung von 6 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser und 15 ccm Aethanol, kochten wir während 2½ Stunden am Rückfluss. Die abgekühlte Reaktionslösung neutralisierten wir mit Essigsäure. Beim Abkühlen der essigsauren Lösung auf 0° C kristallisierte die Benzimidazol-2-essigsäure aus. Ausbeute 7,9 g (89 % der Theorie). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser von 80° C erhielten wir die 2-Benzimidazol-essigsäure in weissen Nadeln. Smp. 117° C, wobei das Produkt decarboxylierte und erneut bei 167° C schmolz, dem Smp. des 2-Methyl-benzimidazols. Um Reste von 2-Methyl-benzimidazol wegzubringen, lösten wir die 2-Benzimidazol-essigsäure in wenig 2 n-Sodalösung und ätherten aus. Die so gereinigte alkalische Lösung machten wir wieder essigsauer und kristallisierten das weisse Produkt noch einmal aus Wasser von 55° C zur Analyse um. Smp. 117° (Zers.).

4,144 mg geben 9,32 mg CO_2 und 1,73 mg H_2O
3,007 mg geben bei 22°, 720 mm Hg 0,416 ml N_2

$C_9H_8O_2N_2$	Ber.	C 61,36	H 4,58	N 15,90 %
176,170	Gef.	61,38	4,67	16,04 %

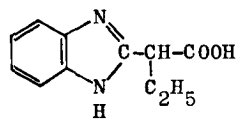
Benzimidazol-2-essigsäure-hydrochlorid

Zur Herstellung des Hydrochlorids wurde die Substanz in absolutem Aethanol gelöst und die Lösung mit äthanolischer Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von absolutem Aether kristallisierte in der Kälte das Chlorhydrat aus. Smp. 271-272°.

3,787 mg geben 7,053 mg CO_2 und 1,413 mg H_2O
3,416 mg geben bei 23°, 712 mm Hg 0,416 ml N_2

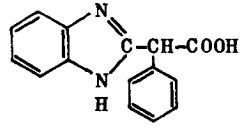
$C_9H_9O_2N_2Cl$	Ber.	C 50,83	H 4,27	N 13,18 %
212,635	Gef.	50,83	4,18	13,16 %

Benzimidazol-2(1'-äthyl)-essigsäure



In einem 100 ccm Rundkolben liessen wir 3,7 g (0,02 Mol) 2(1'-Cyano)-propyl-benzimidazol in einer Lösung von 2,4 g Natriumhydroxyd in 40 ccm Wasser und 6 ccm Aethanol während 40 Stunden am Rückfluss kochen. Eine leichte Ammoniakentwicklung konnte während der ganzen Versuchsdauer beobachtet werden. Nach dem Abkühlen der hellgelben Reaktionslösung filtrierten wir vom unverseiften 2(1'-Cyano)-propyl-benzimidazol (2,4 g) ab. In der Kälte machten wir die klare, basische Lösung essigsauer, wobei eine voluminöse Fällung auftrat. Ausbeute 0,4 g (10 % der Theorie). Wir versuchten, das Rohprodukt aus Oxalester umzukristallisieren. Beim Erwärmen der Lösung auf 50° C trat heftige Gasentwicklung ein. Das entweichende Kohlendioxyd wurde mit Barytwasser nachgewiesen. Das decarboxylierte Produkt ging in Lösung. Am Vakuum vertrieben wir den Oxalester, lösten den festen Rückstand in wenig heissem Wasser. In der Kälte kristallisierte das 2-Propyl-benzimidazol aus. Smp. 150-151°. Lit. Smp. 152-153° (143).

Benzimidazol-2(1'-phenyl)-essigsäure



a) 5,8 g 2(1'-Cyano-1'-phenyl)-methyl-benzimidazol (0,025 Mol) versetzten wir mit 50 ccm 50-proz. Schwefelsäure. In einem 100 ccm Rundkolben liessen wir den Ansatz während 5 Stunden bei 160-170° C am Rückfluss. Die aus der kalten Reaktionslösung auskristallisierte Substanz filtrierten wir ab, nahmen sie in Wasser auf und neutralisierten die wässerige Lösung mit Ammoniak. Der bei der Neutralisation entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Aethanol gelöst. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aethanol/Wasser (20:1) erhielten wir lange weisse Nadeln. Smp. 188°. Ausbeute 3,3 g (63,4 % der Theorie). Da sich das reine Produkt in 2 n-Natriumhydroxyd nicht löste, mussten wir annehmen, dass die sich gebildete Benzimidazol-2(1'-phenyl)-essigsäure sofort zu 2-Benzyl-benzimidazol decarboxylierte. Diese Annahme wurde durch die Analyse bestätigt.

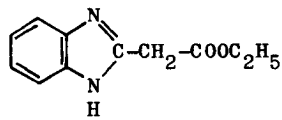
3,172 mg geben 9,42 mg CO_2 und 1,66 mg H_2O
3,513 mg geben bei 25°C, 716 mm Hg 0,441 ml N_2

$C_{14}H_{12}N_2$	Ber.	C 80,70	H 5,81	N 13,45 %
208,252	Gef.	81,04	5,86	13,55 %

b) Zu 5,8 g (0,025 Mol) 2(1'-Cyano-1'-phenyl)-methyl-benzimidazol gaben wir eine Lösung von 3 g Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser und 7,5 ccm Aethanol. Während 6 Stunden liessen wir die Reaktion am Rückfluss. Die auf 0° C abgekühlte Reaktionslösung versetzten wir mit Essigsäure, wobei unter gleichzeitiger Gasentwicklung ein schwammiger Niederschlag entstand. Beim Erwärmen der sauren Lösung auf Zimmertemperatur wurde die Kohlendioxydentwicklung heftiger. Den amorphen Niederschlag lösten wir in Aethanol und erhitzten kurz zum Sieden. Nach Zugabe von Wasser schieden sich in der Kälte feine, langnadelige Kristalle ab. Smp. 188°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem aus der sauren Verseifung erhaltenen Produkt zeigte keine Depression und bestand somit aus 2-Benzyl-benzimidazol.

c) Synthese-Versuch von Benzimidazol-2-essigsäure-diäthylamino-äthylester

Benzimidazol-2-essigsäure-äthylester



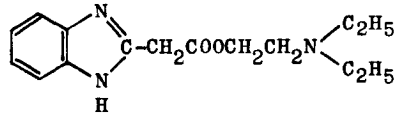
a) Während 1½ Stunden liessen wir 10 g (0,063 Mol) 2-Cyanomethylbenzimidazol in 150 ccm 9-proz. alkoholischer Salzsäure auf dem Wasserbad am Rückfluss. Nach dem Abkühlen filtrierten wir vom ungelösten Rückstand ab und verdampften am Vakuum zur Trockne. Das feste, gelbweisse Produkt verrieben wir in einer Porzellanschale unter Zusatz von Eis mit kalter, gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Den neutralen Rückstand lösten wir in Aethanol und entfärbten mit Aktivkohle. Aus Aethanol umkristallisiert, erhielten wir 10 g Benzimidazol-2-essigsäure-äthylester (77 % der Theorie). Smp. 128-129°. Lit. Smp. 128-129,5° (112).

b) 10 g (0,057 Mol) Benzimidazol-2-essigsäure, gelöst in 150 ccm absolutem Aethanol, wurden mit 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 Stunden im Sieden gehalten. Die kalte Reaktionslösung neutralisierten wir unter Zusatz von Eis mit 2 n-Natronlauge. Aus der am Vakuum eingeengten neutralen Lösung kristallisierte in der Kälte der rohe Ester aus. Ausbeute 7,5 g (64,8 % der Theorie). Zur Analyse kristallisierten wir aus Aethanol um. Smp. 128-129°.

3,768 mg geben 8,950 mg CO_2 und 2,060 mg H_2O
2,436 mg geben bei 22°, 719 mm Hg 0,309 ml N_2

$C_{11}H_{12}O_2N_2$	Ber.	C 64,69	H 5,92	N 13,72 %
204,222	Gef.	64,82	6,12	13,89 %

Benzimidazol-2-essigsäure-diäthylaminoäthylester



a) 6 g (0,03 Mol) Benzimidazol-2-essigsäure-äthylester liessen wir zur Umesterung mit 30 ccm Diäthylaminoäthanol 5 Stunden bei 120° C am absteigenden Kühler. Nach dieser Zeit hatten sich 1 g Aethanol (72,5 % der Theorie) abgeschieden. Wir beendigten hier die Reaktion, engten die Lösung am Vakuum ein und erhielten einen braunen, kristallinen Rückstand. Das Rohprodukt lösten wir in Aceton und entfärbten mit Aktivkohle. Wir engten die Acetonlösung ein und versetzten in der Wärme mit Aether und Petroläther. Zur Analyse kristallisierten wir mehrmals aus Aceton/Aether/Petroläther um. Smp. 175°.

3,327 mg geben 8,877 mg CO_2 und 1,810 mg H_2O
2,697 mg geben bei 22°, 720 mm Hg 0,519 ml N_2

$C_8H_8N_2$	Ber.	C 72,70	H 6,10	N 21,20 %
132,160	Gef.	72,81	6,09	21,09 %

Die gefundenen Analysenwerte identifizieren die isolierte Substanz als 2-Methyl-benzimidazol.

b) Die Ausgangsprodukte wurden im gleichen Mengenverhältnis wie oben, aber mit Zusatz von 0,01 g Natriumhydroxyd (2,5mMol) zur Reaktion gegeben. Bei der Aufarbeitung wurde jedoch wieder das 2-Methyl-benzimidazol erhalten.

c) 5 g (28,4mMol) Benzimidazol-2-essigsäure suspendierten wir in 40 ccm Aethanol. Zu dieser äthanolischen Suspension gaben wir die Lösung von 1,13 g (28,4mMol) Natriumhydroxyd in 0,4 ccm Wasser und 20 ccm Aethanol, wobei eine klare Lösung entstand. Unter gutem Rühren liessen wir jetzt 4 g (30mMol) frisch destilliertes Diäthylaminoäthylchlorid dazutropfen. Nach wenigen Minuten fiel ein weisses Produkt aus. Während 1½ Stunden liessen wir den Ansatz auf dem Wasserbad am Rückfluss. Nach dem Abkühlen filtrierten

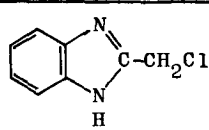
wir den Niederschlag ab, wuschen mit absolutem Aethanol gut nach und erhielten 1,6 g Natriumchlorid (96 % der Theorie). Am Vakuum engten wir das Filtrat vollständig ein und erhielten einen dickflüssigen Rückstand. Wir lösten diesen in Aethanol und fällten mit Wasser ein weisses Produkt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aethanol/Wasser (1:1) blieb der Smp. konstant. Smp. 176°. Auch diesmal erhielten wir das decarboxylierte Produkt. Ein Mischschmelzpunkt mit 2-Methyl-benzimidazol zeigte keine Depression.

d) 5 g (28,4 mMol) Benzimidazol-2-essigsäure wurden mit einer äthanolischen Natriumhydroxydlösung neutralisiert und tropfenweise mit 4 g (30mMol) frisch destilliertem Diäthylaminoäthylchlorid versetzt. Während 48 Stunden liessen wir die Reaktion bei Zimmertemperatur stehen. Am Vakuum entfernten wir vorsichtig den Alkohol. Der Rückstand wurde hierauf in Aether aufgenommen, dreimal mit Eiswasser gewaschen, die Aetherlösung über Natriumsulfat getrocknet und der Aether am Vakuum entfernt. Den kristallin öligen Rückstand lösten wir in Alkohol und versetzten mit Wasser, wobei in der Kälte ein weisses Produkt auskristallisierte. Nach dreimaliger Umkristallisation aus Alkohol/Wasser isolierten wir 0,75 g 2-Methyl-benzimidazol (20 % der Theorie). Smp. 176°. Auch hier arbeiteten wir das 2-Methyl-benzimidazol auf.

2. 1-Methyl-2(β-aminoäthoxymethyl)-benzimidazol

a) Herstellung des 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazols

2-Chlormethyl-benzimidazol



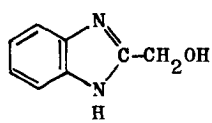
In einem Liter-Rundkolben mit Rückflusskühler lösten wir 65 g (0,6 Mol) o-Phenylendiamin und 65 g (0,9 Mol) Chloressigsäure in 600 ml 4 n-Salzsäure. Nach 3 Stunden leichten Siedens liessen wir

das Reaktionsprodukt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Die auf 0° C abgekühlte Lösung neutralisierten wir unter starkem Rühren mit festem Natriumbicarbonat. Das grau-grüne Rohprodukt wurde auf dem Filter mit Eiswasser gewaschen und dann in 2 n-Salzsäure gelöst. Mit Aktivkohle entfärbten wir die salzsaure Lösung, neutralisierten erneut in der Kälte mit festem Bicarbonat und filtrierten das weisse 2-Chlormethyl-benzimidazol ab. Beim Arbeiten mit 2-Chlormethyl-benzimidazol ist auf peinlichste Sauberkeit zu achten, denn kleinste Mengen dieser Substanz reizen sehr heftig die Haut, insbesondere die Augen und die Nasenschleimhäute. Der Smp. des Rohproduktes betrug 153-154°. Ausbeute 82 g (82 % der Theorie). Zur Analyse wurde mehrmals aus Aceton umkristallisiert. Smp. 155° Lit. Smp. 165° (126).

3,845 mg geben 8,130 mg CO_2 und 1,472 mg H_2O
3,659 mg geben bei 22°, 710 mm Hg 0,568 ml N_2

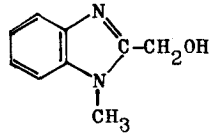
$C_8H_7N_2Cl$	Ber.	C 57,87	H 4,24	N 16,88 %
166,609	Gef.	57,70	4,28	16,78 %

<u>2-Hydroxymethyl-benzimidazol</u>



In einem Rundkolben von 3 Liter Inhalt kochten wir während 45 Minuten unter kräftigem Rühren 60 g (0,36 Mol) 2-Chlormethyl-benzimidazol in 2100 ccm Wasser. Die abgekühlte, hellgelbe Reaktionslösung neutralisierten wir mit festem Natriumbicarbonat. Diese Lösung engten wir am Vakuum auf 500 ml ein und liessen sie über Nacht in der Kälte stehen. Nach dem Filtrieren erhielten wir 35 g weisses, kristallines 2-Hydroxymethyl-benzimidazol. Smp. 158-160°. Ausbeute 35 g (67 % der Theorie). Zur Reinigung wurde das Rohprodukt dreimal aus Wasser und dreimal aus Aceton umkristallisiert. Smp. 168-169°. Lit. Smp. 169,5-170,5^{o} (125), 171-172° (144), 171-172° (145).

1-Methyl-2-hydroxymethyl-benzimidazol



a) In einem 100 ml Schliffkolben lösten wir in 15 ccm absolutem Methanol (146) 0,46 g Natrium (0,02 Mol). Zur kalten Natriummethylat-Lösung gaben wir auf einmal die Lösung von 3 g 2-Hydroxymethyl-benzimidazol (0,02 Mol) in 15 ccm absolutem Methanol. Nach 15 Minuten tropften wir unter gutem Schütteln die Lösung von 5,7 g Jodmethyl (0,04 Mol) in 6 ml absolutem Methanol langsam zur Natriummethylat-Lösung. Während 1½ Stunden liessen wir die Reaktion bei leichtem Sieden am Rückfluss. Nach dieser Zeit reagierte die Lösung neutral. Am Vakuum engten wir zur Trockne ein und nahmen den Rückstand in 15 ml Wasser von 80° C auf. In der Kälte schieden sich 1,1 g weisse Kristalle ab. Smp. 137-138°. Ausbeute 1,1 g (34,3 % der Theorie). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser erhielten wir ein rein weisses Produkt vom Smp. 144-145°.

3,620 mg geben 8,812 mg CO_2 und 2,020 mg H_2O
3,855 mg geben bei 22°, 710 mm Hg 0,616 ml N_2

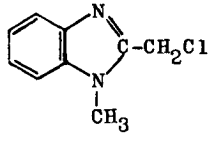
$C_9H_{10}ON_2$	Ber.	C 66,65	H 6,22	N 17,27 %
162,186	Gef.	66,43	6,24	17,27 %

b) Im gleichen Mengenverhältnis und unter denselben Bedingungen führten wir den oben beschriebenen Versuch in absolutem Aethanol mit Natriumäthylat durch. Ausbeute 1 g (31,3 % der Theorie). Smp. des Rohprodukts 137-138°.

c) In einem 250 ml Schliffkolben lösten wir 4,44 g (0,03 Mol) 2-Hydroxymethyl-benzimidazol in 100 ccm absolutem Dioxan von 40° C. Die klare Lösung versetzten wir mit 0,96 g (0,04 Mol) Natriumhydrid, worauf die Wasserstoffentwicklung sofort eintrat. Während 1 Stunde liessen wir die Reaktion bei 60°C. Zur klaren Lösung tropften wir die Lösung von 4,26 g (0,03 Mol) Methyljodid in 5 ccm absolutem Dioxan. Nach 30 Minuten gaben wir nochmals

dieselbe Menge zur Reaktion. Während 3 Stunden liessen wir die Reaktion bei 80° C am Rückfluss. Am Vakuum vertrieben wir das Dioxan und nahmen den Rückstand in wenig heissem Wasser auf, aus dem in der Kälte das Rohprodukt auskristallisierte. Ausbeute 1,5 g (46,9 % der Theorie). Smp. des Rohproduktes 138-139°.

1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol

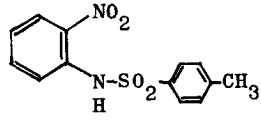


0,8 g 1-Methyl-2-hydroxymethyl-benzimidazol (0,005 Mol) versetzten wir in einem 10 ccm Rundkolben mit 1 g Thionylchlorid in 1,5 ml Chloroform. Die Reaktion verlief exotherm. Während 3 Stunden hielten wir die Reaktion am Rückfluss. Am Vakuum entfernten wir das überschüssige Thionylchlorid und das Chloroform. Den gelben Rückstand überschichteten wir mit Aether und neutralisierten mit Natriumbicarbonatlösung in der Kälte. Den neutralen, gelben Aetherauszug entfärbten wir mit Aktivkohle. In der Kälte kristallisierte aus der mit Natriumsulfat getrockneten und eingeengten Aetherlösung 0,7 g rohes 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol aus. Ausbeute 0,7 g (77,8 % der Theorie). Smp. 89°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Aether war das Produkt zur Analyse rein. Smp. 94-95°. Lit. Smp. 94,5-95,3° (125).

3,848 mg geben 8,465 mg CO_2 und 1,675 mg H_2O
3,682 mg geben bei 22°, 710 mm Hg 0,526 ml N_2

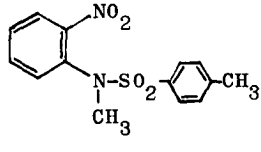
$C_9H_9N_2Cl$	Ber.	C 59,83	H 5,02	N 15,51 %
180,635	Gef.	60,03	4,87	15,44 %

N-o-Nitro-phenyl-p-toluylsulfonamid



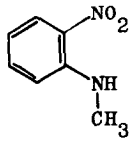
Zur Darstellung dieser Verbindung lösten wir 250 g (1,8 Mol) o-Nitro-anilin und 345 g (1,8 Mol) p-Toluolsulfonylchlorid in 246 ccm Pyridin. Während 5 Stunden hielten wir die Reaktion auf dem Wasserbad. Die Reaktion verläuft anfangs exotherm. Die warme Reaktionslösung liessen wir unter starkem Rühren in 2 l kaltes Wasser einlaufen und rührten weiter bis kein Produkt mehr auskristallisierte. Aus Aethanol kristallisierten wir das Rohprodukt einmal um. Die Ausbeute betrug 420 g (80 % der Theorie). Smp. 111-112° Lit. Smp. 111-113° (123), 112-114° (121).

N-o-Nitro-phenyl-methyl-p-toluylsulfonamid



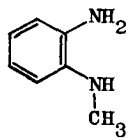
In einem 2 l Dreihalsrundkolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter suspendierten wir 350 ccm 4 n-Natronlauge 410 g (1,4 Mol) N-o-Nitro-phenyl-p-toluylsulfonamid. Unter langsamem Erwärmen der Lösung bis zum Sieden tropften wir die ersten 103 ccm Dimethylsulfat (1,08 Mol) zur Reaktionslösung. Durch Zusatz von 10 n-Natronlauge achteten wir darauf, dass die Reaktionslösung immer phenolphthalein-basisch reagierte. Unter den gleichen Bedingungen tropften wir weitere 153 ccm (1,61 Mol) Dimethylsulfat hinzu. Nach 1½ Stunden kühlten wir die Reaktionslösung ab und filtrierten vom ausgeschiedenen Rohprodukt. Nach einmaliger Umkristallisation aus 2 l Aethanol erhielten wir 390 g Endprodukt (90 % der Theorie). Smp. 130-132°. Lit. Smp. 131-132,8° (123).

o-Nitro-methylanilin



Zu einer Lösung von 200 ccm Eisessig und 440 ccm konz. Schwefelsäure gaben wir 390 g o-Nitro-phenyl-methyl-p-toluylsulfonamid (1,27 Mol). Während 1½ Stunden liessen wir die Reaktion auf dem Wasserbad. Unter gutem Rühren gossen wir die orange Reaktionslösung in 6 l kaltes Wasser und liessen über Nacht stehen. Wir filtrierten vom ausgeschiedenen Rohprodukt ab und kristallisierten aus Aethanol/Wasser um. Ausbeute 167 g (85 % der Theorie). Smp. 32-33°. Lit. Smp. 33-34° (123), 34-35° (121), 26-28° (147), 34° (148).

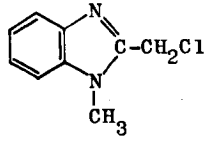
N-Methyl-o-phenylendiamin



167 g o-Nitro-methylanilin (1,1 Mol) lösten wir in 800 ccm 10 n-Salzsäure. In kleinen Portionen gaben wir unter intensivem Rühren während 3 Stunden 91 g Zinn hinzu. Wir achteten darauf, dass die Reaktionstemperatur nie unter 85° sank. Da die Reaktion exotherm verlief, sorgten wir auch für eventuelle Kühlung. Die abgekühlte saure Lösung neutralisierten wir mit 25-proz. Natronlauge. Vom ausgeschiedenen Zinnhydroxyd filtrierten wir ab und zogen das Filtrat mit Aether aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung dampften wir ein und erhielten 63,5 g freie Base als öligen Rückstand. Das ausgefällte Zinnhydroxyd suspendierten wir in heissem Alkohol, dekantierten die alkoholische Lösung über einen Filter und wiederholten diese Operation dreimal. Am Vakuum trieben wir den Alkohol weg. Den Rückstand nahmen wir in Wasser auf und ätherten aus. Aus der getrockneten und einge-

dampften Aetherlösung erhielten wir 48 g freie Base. Ausbeute 111,5 g (82,0 % der Theorie). Die freie Base versetzten wir mit 200 ccm 10 n-Salzsäure. In der Kälte schied sich das N-Methyl-o-phenylendiamin-dihydrochlorid aus. Ausbeute 168 g (95,0 % der Theorie). Eine Probe kristallisierten wir aus Alkohol und Aether um. Smp. 179-179,5°. Lit. Smp. 177° (123), 191° (122), 191° dec. (149), 192-193° dec. (121).

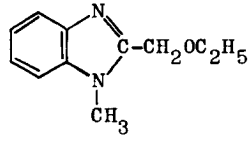
1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol



156 g N-Methyl-o-phenylendiamin-dihydrochlorid (0,8 Mol) und 113,4 g Chloressigsäure (1,2 Mol) lösten wir in 800 ccm 2 n-Salzsäure und liessen während 3 Stunden am Rückfluss. Nach dem Stehenlassen bei Zimmertemperatur über Nacht neutralisierten wir die Lösung in der Kälte mit Natriumbicarbonat. Durch Zusatz von Eis achteten wir darauf, dass die Temperatur 5° C nie überstieg. Das grau-weisse Produkt filtrierten wir ab, lösten es in verdünnter Salzsäure und entfärbten die Lösung mit Aktivkohle. Die farblose Lösung neutralisierten wir in der Kälte mit Natriumbicarbonat und zogen sie hierauf mit Aether aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung engten wir ein, wobei in der Kälte das rohe 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol auskristallisierte. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aether erhielten wir ein reines Produkt. Ausbeute 76 g (48,2 % der Theorie). Smp. 94-95°. Lit. Smp. 94,5-95,5° (125).

b) Herstellung der 1-Methyl-2(β-dialkylaminoäthoxymethyl)-benzimidazole

1-Methyl-2-äthoxymethyl-benzimidazol

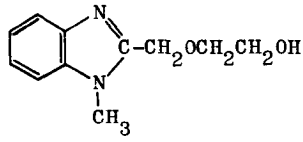


0,46 g Natrium (0,02 Mol) lösten wir in 10 ccm absolutem Aethanol. Zur klaren Natriumäthylatlösung gaben wir auf einmal die Lösung von 3,6 g (0,02 Mol) 1-Methyl-2-chloromethyl-benzimidazol in 10 ccm absolutem Aethanol. Während ½ Stunde liessen wir die Reaktion bei Zimmertemperatur. Nach 2 Minuten beobachteten wir eine weisse Trübung. Weitere 4 Stunden liessen wir die Reaktion am Rückfluss. Nach dem Erkalten filtrierten wir vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab, vertrieben das Aethanol am Vakuum und nahmen den obigen Rückstand in Aether auf. Mit wenig Wasser wuschen wir die Aetherlösung, trockneten sie mit Natriumsulfat und vertrieben den Aether. Das hellgelbe Oel nahmen wir in wenig absolutem Aethanol auf und versetzten mit methanolischer Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaktion. Nach Zusatz von absolutem Aether kristallisierte in der Kälte das weisse Hydrochlorid aus. Ausbeute 3,9 g (86 % der Theorie). Smp. 208-209°. Zur Analyse kristallisierten wir mehrmals aus absolutem Aethanol/absolutem Aether um. Smp. 210-211°.

4,105 mg geben 8,723 mg CO_2 und 2,473 mg H_2O
3,880 mg geben bei 24°, 718 mm Hg 0,432 ml N_2
1,873 mg brauchen 0,0813 ml 0,1 n-$AgNO_3$

$C_{11}H_{15}ON_2Cl$	Ber.	C 58,27	H 6,66	N 12,35	Cl 15,63 %
226,703	Gef.	57,99	6,74	12,09	15,39 %

1-Methyl-2-β-hydroxyäthoxymethyl-benzimidazol

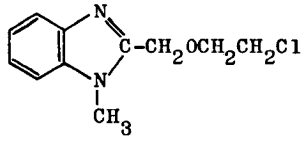


0,92 g Natrium (0,04 Mol) wurden in kleinen Portionen in 14 g frisch destilliertes Glykol eingetragen. Mit Eiswasser kühlten wir die anfangs stürmisch verlaufende Reaktion. Die letzten Natriumstücke brachten wir in der Wärme zur Reaktion. Zur klaren, dickflüssigen Natriumglykolatlösung gaben wir die Lösung von 7,2 g (0,04 Mol) 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol in 20 ccm abs. Glykol. Während 1 Stunde liessen wir die Reaktion bei Zimmertemperatur und weitere 4 Stunden bei 100° C reagieren und dann über Nacht stehen. Am Vakuum entfernten wir das Glykol, nahmen den kristallin-öligen Rückstand in Aether auf und wuschen mit wenig Wasser. Die trockene Aetherlösung dampften wir ein, lösten den öligen Rückstand in wenig absolutem Aethanol und versetzten mit methanolischer Salzsäure. Nach Zugabe von absolutem Aether bis zur bleibenden Trübung kristallisierte in der Kälte das weisse kristalline Produkt aus. Ausbeute 7,2 g (74,2 % der Theorie). Smp. 204-205°. Zur Analyse kristallisierten wir mehrmals aus absolutem Aethanol/absolutem Aether um. Smp. 208-209°.

3,980 mg geben 7,945 mg CO_2 und 2,232 mg H_2O
4,147 mg geben bei 23°, 718 mm Hg 0,433 ml N_2
2,380 mg brauchen 0,0972 ml 0,1 n-$AgNO_3$

$C_{11}H_{15}O_2N_2Cl$	Ber.	C 54,43	H 6,14	N 11,54	Cl 14,59
242,703	Gef.	54,48	6,27	11,37	14,48

1-Methyl-2-β-chloräthoxymethyl-benzimidazol

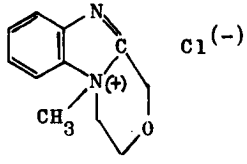


In einem 50 ml Schliffrundkolben lösten wir in 10 g Thionylchlorid 7,2 g 1-Methyl-2-β-hydroxyäthoxymethyl-benzimidazol (0,03 Mol) und liessen die Reaktion während 2 Stunden am Rückfluss. Am Vakuum trieben wir das überschüssige Thionylchlorid weg. Den gelben, kristallinen Rückstand lösten wir in wenig Wasser, überschichteten mit viel Aether und neutralisierten in der Kälte mit der berechneten Menge Natriumbicarbonat. Die trockene Aetherlösung dampften wir am Vakuum ein und nahmen das Oel in wenig absolutem Aethanol auf, versetzten mit methanolischer Salzsäure und absolutem Aether. In der Kälte kristallisierte das weisse Hydrochlorid aus. Ausbeute 6 g (76,7 % der Theorie). Smp. 155-157°. Aus absolutem Aether kristallisierten wir zur Analyse um. Smp. 159-160°.

4,03 mg geben 7,442 mg CO_2 und 2,049 mg H_2O

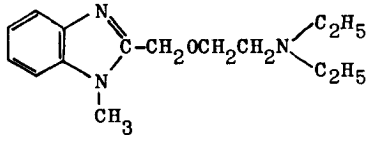
$C_{11}H_{14}ON_2Cl_2$	Ber.	C 50,58	H 5,40 %
261,152	Gef.	50,38	5,69 %

Ueber 100° C wandelt sich die reine, freie Base (I) in das kristalline, quaternäre Produkt um, das sehr gut wasserlöslich ist. Zp. 200°.



I

1-Methyl-2(β-Diäthylaminoäthoxymethyl)-benzimidazol



a) 3 g 1-Methyl-2(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol-hydrochlorid lösten wir in wenig Wasser, überschichteten mit viel Aether und neutralisierten in der Kälte mit Natriumbicarbonat. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Aether trockneten wir die Aetherauszüge mit Natriumsulfat und vertrieben den Aether am Vakuum. 2,2 g (0,01 Mol) der so erhaltenen freien Base versetzten wir in einem 50 ml Schliffrundkolben mit Rückflusskühler mit 1,5 g (0,02 Mol) Diäthylamin in 5 ccm absolutem Aethanol. Diesem Reaktionsgemisch fügten wir noch 0,075 g (0,0005 Mol) Natriumjodid bei. Während 24 Stunden liessen wir die Reaktion bei 50° C. Am Vakuum vertrieben wir bei 50° C den Aethanol und das überschüssige Diäthylamin. Den Rückstand nahmen wir in Aether auf und wuschen mit wenig Wasser. Aus der getrockneten und eingedampften Aetherlösung erhielten wir 2 g eines hellgelben Oeles, das eine starke positive Beilstein-Reaktion zeigte. Wir nahmen die freie Base in absolutem Aethanol auf, neutralisierten mit äthanolischer Salzsäure und versetzten mit absolutem Aether. Das in der Kälte ausgeschiedene Hydrochlorid war reines Ausgangsprodukt. Smp. 158-159°. Der Mischschmelzpunkt mit dem reinen 1-Methyl-2-(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol zeigte keine Depression.

b) 2,2 g (0,01 Mol) 1-Methyl-2(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol und 7,5 g (0,1 Mol) Diäthylamin liessen wir während 24 Stunden bei 70° C im Rohr. Nach dem Abkühlen auf 0° C filtrierten wir von den wenig (0,2 g) ausgeschiedenen Kristallen ab. Die Kristalle sind gut wasserlöslich und zeigen eine starke positive Beilstein-Reaktion. Zp. 200° C. Der Mischschmelzpunkt mit dem reinen quaternären Produkt zeigt keine Depression. Am Vakuum befreiten wir das Filtrat vom überschüssigen Diäthylamin, nahmen den öligen Rückstand in Aether auf und wuschen mit wenig Wasser. Das aus der getrockneten und eingedampften Aetherlösung gewonnene Oel nahmen wir

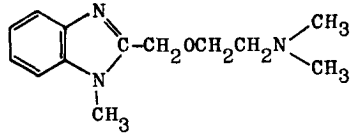
in wenig absolutem Aethanol auf, versetzten mit äthanolischer Salzsäure und absolutem Aether. Das Hydrochlorid schied sich in der Kälte in weissen Nadeln ab. Smp. 159-160°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsprodukt gab keine Depression.

c) In einem 50 ml Schliffrundkolben mit Rückfluss lösten wir in 15 ccm absolutem Dioxan 3,5 g (0,03 Mol) frisch destillierten Diäthylaminoäthanol. Zu dieser Lösung gaben wir 1 g (0,025 Mol) fein pulverisiertes Natriumamid. Während einer Stunde hielten wir die Reaktion am Rückfluss. Zu der abgekühlten Reaktionslösung tropften wir 3,6 g (0,02 Mol) 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol in 15 ccm absolutem Dioxan und liessen dann während 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Schon nach einigen Minuten schied sich Natriumchlorid ab. Während weiteren 2 Stunden liessen wir noch am Rückfluss und destillierten dann am Vakuum das Dioxan ab. Den kristallin-öligen Rückstand nahmen wir in Aether auf und wuschen mit wenig Wasser nach. Die über Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung dampften wir ein und erhielten 2,3 g eines braungelben Oeles. Eine Probe nahmen wir in absolutem Aethanol auf, neutralisierten mit n-äthanolischer Salzsäure und versetzten mit absolutem Aether. Es gelang uns nicht, ein kristallines Produkt zu fassen. In einem 10 ccm Hickmannkolben destillierten wir zur weiteren Reinigung die freie Base am Vakuum. Kp_{11} 205-207°. Die so gereinigte Base konnten wir in der beschriebenen Weise in das Dihydrochlorid überführen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absolutem Aethanol/absolutem Aether erhielten wir das reine, sehr hygroskopische Dihydrochlorid. Ausbeute 1,7 g (24,6 % der Theorie). Smp. 173,5 - 174,5°.

4,153 mg geben 7,907 mg CO_2 und 2,878 mg H_2O
2,236 mg geben bei 26°, 720 mm Hg 0,254 ml N_2

$C_{15}H_{25}ON_3Cl_2 \cdot 2/3\ H_2O$	Ber.	C 52,00	H 7,66	N 12,14 %
346,298	Gef.	51,96	7,75	12,14 %

1-Methyl-2(β-dimethylaminoäthoxymethyl)-benzimidazol

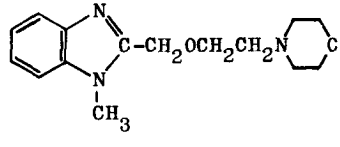


Wir lösten 3,5 g (33,7 mMol) Dimethylaminoäthanol in 15 ccm absolutem Dioxan und setzten 1 g (25mMol) fein pulverisiertes Natriumamid zu. Während einer Stunde hielten wir die Reaktion am Rückfluss und versetzten dann die abgekühlte Reaktionslösung tropfenweise mit einer Lösung von 3,6 g (20mMol) 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol in 15 ccm absolutem Dioxan. Die anschliessende Reaktion und die Aufarbeitung führten wir wie oben beschrieben durch. 2,1 g der bei 197-199°C, 11 mm Hg destillierten Base führten wir in der beschriebenen Weise in das sehr hygroskopische Dihydrochlorid über. Ausbeute 2,4 g (39 % der Theorie). Smp. 110-111°, 202-203°, Doppelschmelzpunkt.

3,993 mg geben 7,466 mg CO_2 und 2,375 mg H_2O
1,432 mg geben bei 23°, 716 mm Hg 0,184 ml N_2

$C_{13}H_{21}ON_3Cl_2$	Ber.	C 50,98	H 6,91	N 13,72 %
306,236	Gef.	51,03	6,66	13,96 %

1-Methyl-2(β-morpholinoäthoxymethyl)-benzimidazol



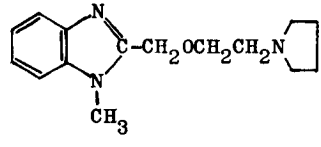
1 g (0,025 Mol) fein pulverisiertes Natriumamid gaben wir zu einer Lösung von 15 ccm absolutem Dioxan und 3,9 g (0,03 Mol) frisch destilliertem Morpholinoäthanol. Die letztgenannte Verbindung stellten wir analog der Methode von Clinton (150) her, indem wir Aethylenchlorhydrin, Morpholin und katalytische Mengen Natrium- und Kaliumjodid 6 Stunden bei 115° reagieren liessen und das entstandene Hydrochlorid in die freie Base überführten. Während einer

Stunde hielten wir die Reaktion am Rückfluss und tropften dann der abgekühlten Lösung 3,6 g (0,02 Mol) 1-Methyl-2-chlormethylbenzimidazol in 15 ccm absolutem Dioxan zu. Nach 3 Stunden erwärmten wir langsam zum Sieden und liessen 2 Stunden am Rückfluss. Das Dioxan vertrieben wir am Vakuum, nahmen den Rückstand in Aether auf und wuschen den Aetherauszug mit wenig Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels versuchten wir die rohe rotgelbe Base, die wegen der begleitenden Verunreinigungen nicht in das kristalline Dihydrochlorid überzuführen war, am Hochvakuum zu destillieren, was uns wegen der eingetretenen Zersetzung nicht gelang. Durch ein abgekürztes Schnellchromatogramm über Aluminiumoxyd gelang es uns, die freie Base von den Verunreinigungen zu trennen. Zu diesem Zwecke lösten wir 2,5 g der rohen Base in Benzol und filtrierten durch 60 g Alox. Mit Benzol und anschliessend mit Aether eluierten wir erschöpfend. 2,1 g der so gereinigten, hellgelben Base konnten wir in der beschriebenen Weise in das Dihydrochlorid überführen. Ausbeute 2,2 g (31,2 % der Theorie). Zur Analyse kristallisierten wir aus absolutem Aethanol/absolutem Aether um. Smp. 190-191°.

3,860 mg geben 7,190 mg CO_2 und 2,352 mg H_2O
2,304 mg geben bei 26°, 719 mm Hg 0,256 ml N_2
1,720 mg brauchen 0,0971 ml 0,1 n-$AgNO_3$

$C_{15}H_{23}O_2N_3Cl_2 \cdot 1/4\ H_2O$	Ber.	C	51,07	H	6,71	N	11,91	Cl 20,10 %
352,776			50,83		6,81		12,00	20,10 %

<u>1-Methyl-2(β-pyrrolidinoäthoxymethyl)-benzimidazol</u>



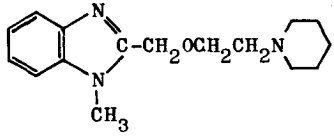
In 15 ccm absolutem Dioxan lösten wir 3,45 g (0,03 Mol) frisch destillierten Pyrrolidinoäthanol, den wir nach der Methode von <u>Clinton</u> (150) hergestellt hatten. Dieser Lösung fügten wir 1 g (0,025 Mol) fein gepulvertes Natriumamid zu und hielten dieses

Gemisch während 1 Stunde im Sieden. Nach dem Erkalten tropften wir 3,6 g (0,02 Mol) 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol in 15 ccm absolutem Dioxan dazu und liessen über Nacht stehen. Zur Beendigung der Reaktion liessen wir noch weitere 3 Stunden am Rückfluss. Die Aufarbeitung führten wir wie oben beschrieben durch. Die Ausbeute an Dihydrochlorid betrug 1,8 g (26,8 % der Theorie). Wir präparierten unter Zuhilfenahme von Aktivkohle aus absolutem Aethanol/absolutem Aether zur Analyse. Smp. 123-124°, 189-190° (Doppelschmelzpunkt).

4,453 mg geben 8,781 mg CO_2 und 2,930 mg H_2O
1,840 mg geben bei 26°, 714 mm Hg 0,220 ml N_2
1,467 mg brauchen 0,0870 ml 0,1 n-$AgNO_3$

$C_{15}H_{23}ON_3Cl_2 \cdot 1/4\ H_2O$	Ber.	C 53,63	H 7,02	N 12,51	Cl 21,11 %
336,776	Gef.	53,81	7,36	12,82	21,03 %

1-Methyl-2(β-piperidinoäthoxymethyl)-benzimidazol

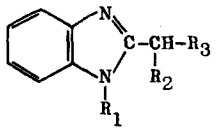


3,87 g (0,03 Mol) frisch destillierten Piperidinoäthanol, den wir nach der Methode von Clinton (150) hergestellt hatten, in 15 ccm absolutem Dioxan und 1 g (0,025 Mol) fein pulverisierten Natriumamid, wurden während einer Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten tropften wir 3,6 g (0,02 Mol) 1-Methyl-2-chlormethyl-benzimidazol in 15 ccm absolutem Dioxan dazu und liessen über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach dreistündigem Erhitzen zum Sieden arbeiteten wir das Reaktionsgemisch wie oben beschrieben auf. Ausbeute 2,3 g (29 % der Theorie). Zur Analyse kristallisierten wir aus absolutem Aethanol/absolutem Aether um. Smp. 147-148°/ 171-172° (Doppelschmelzpunkt).

2,852 mg geben 5,789 mg CO_2 und 1,905 mg H_2O
3,282 mg geben bei 24°, 713 mm Hg 0,369 ml N_2

$C_{16}H_{25}ON_3Cl_2$	Ber.	C 55,48	H 7,27	N 12,13 %
346,290	Gef.	55,39	7,47	12,11 %

Hergestellte 1,2-substituierte Benzimidazole



R_1	R_2	R_3	Smp. °	Analysen berechnet C %	H %	N %	Cl %	gefunden C %	H %	N %	Cl %
-H	-H	-Cl	155	57,87	4,24	16,88		57,70	4,28	16,78	
$-CH_3$	-H	-OH	144 - 145	66,65	6,22	17,27		66,43	6,24	17,27	
$-CH_3$	-H	-Cl	94 - 95	59,83	5,02	15,51		60,03	4,87	15,44	
-H	-H	-CN	209 - 210	68,77	4,49			68,71	4,43		
-H	-H	-CN	Zp 200*	56,00	4,17	21,77	18,36	55,89	4,16	21,63	18,37
$-CH_3$	-H	-CN	132 - 133	70,15	5,30	24,55		70,07	5,42	24,42	
-H	$-C_2H_5$	-CN	194	71,33	5,99	22,69		71,25	6,15	22,53	
-H	-H	-COOH	117	61,36	4,58	15,90		61,38	4,67	16,04	
-H	-H	-COOH	271 - 272*	50,83	4,27	13,18		50,83	4,18	13,16	
-H	$-C_6H_5$	-H	188	80,70	5,81	13,45		81,04	5,86	13,55	
-H	-H	$-COOC_2H_5$	128 - 129	64,69	5,92	13,72		64,82	6,12	13,89	
$-CH_3$	-H	$-OC_2H_5$	210 - 211	58,27	6,66	12,35	15,63	57,99	6,74	12,09	15,39
$-CH_3$	-H	$-OCH_2CH_2OH$	208 - 209*	54,43	6,14	11,54	14,59	54,48	6,27	11,37	14,48
$-CH_3$	-H	$-OCH_2CH_2Cl$	159 - 160	50,58	5,40			50,38	5,69		
$-CH_3$	-H	$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$	202 - 203*	50,98	6,91	13,72		51,03	6,66	13,96	
$-CH_3$	-H	$-OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	173,5-174,5*1)	52,00	7,66	12,14		51,96	7,75	12,14	
$-CH_3$	-H	$-OCH_2CH_2N$	189 - 190*2)	53,63	7,02	12,51	21,11	53,81	7,36	12,82	21,03
$-CH_3$	-H	$-OCH_2CH_2N$	171 - 172*	55,48	7,27	12,13		55,39	7,47	12,11	
$-CH_3$	-H	$-OCH_2CH_2N$ O	190 - 191*3)	51,07	6,71	11,91	20,10	50,83	6,81	12,00	20,10

* Als Hydrochlorid (1) Mit 2/3 Mol Kristallwasser
(2) Mit 1/4 Mol Kristallwasser
(3) Mit 1/4 Mol Kristallwasser

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Physiologie und Pathologie des vegetativen Nervensystems, sowie dessen pharmakologische Beeinflussung werden kurz umrissen. Ueber den Wirkungsmechanismus der Spasmolytica und deren therapeutische Eigenschaften wird ein Ueberblick gegeben.

2. Die als Spasmolytica wichtigen Körperklassen und deren therapeutisch verwendete Vertreter werden beschrieben.

3. Es wird eine kurze Uebersicht über die physiologisch wirksamen Benzimidazole gegeben.

4. Die wichtigsten in der Literatur beschriebenen Methoden zur Darstellung von Benzimidazolen wurden zusammengestellt.

5. Die Darstellung einiger 2-(1'-Cyano-alkyl- oder -aryl)-benzimidazole durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit Cyanessigsäure-äthylestern und deren Verseifung zu den entsprechenden 2-Benzimidazol-essigsäuren wird beschrieben.

6. Wir versuchten die Darstellung des 2-Benzimidazol-essigsäure-diäthylaminoäthylesters, konnten aber diese Verbindung nicht synthetisieren.

7. Es wird die Darstellung einiger neuer 1-Methyl-2(β-dialkylaminoäthoxymethyl)-benzimidazole beschrieben.

8. Im Verlaufe der Synthese der vorerwähnten 1-Methyl-2(βdialkylaminoäthoxymethyl)-benzimidazole wurden das 1-Methyl-2(β-hydroxyäthoxymethyl)-benzimidazol und das 1-Methyl-2(β-chloräthoxymethyl)-benzimidazol von uns erstmals dargestellt.

* * *

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. W.R.Hess, "Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems", Benno Schwabe & Co., Basel (1948)
2. O.Loewi & Mitarb., Pflügers Arch. 189, 239 (1921)
   214, 687, 689 (1926)
3. E.Keeser, Klin.Wschr. 17, 1811 (1938)
4. A.Kaswin, C.r.Soc.Biol. 130, 859 (1939)
5. K.Schaller, Z.klin.Med. 141, 565 (1942)
6. J.Chen & D.Russel, J.Pharmacol. 99, 401 (1950)
7. K.Frommherz, Arch.exp.Pharmacol. & Phathol. 173, 86 (1933)
8. B.N.Halpern, Arch.int.pharmacodyn. 59, 149 (1938)
9. W.Buth, F.Külz & K.W.Rosenmund, Ber.deutsch.chem.Ges. 72, 19 (1939)
10. R.R.Burtner & J.W.Cusic, J.Amer.chem.Soc. 65, 262, 1582 (1943)
11. E.Hesse & Mitarb., Klin.Wschr. 15, 1164 (1936)
12. E.Merck, Liebigs Ann.Chem. 66, 125; 73, 50
13. G.Goldschmiedt, Mh.Chem. 9, 349, 780
14. A.Pictet (Liebigs Ann.Chem.), Ber.deutsch.chem.Ges. 42,2951 (1909)
15. E.Späth, A.Burger, Ber. deutsch.chem.Ges. 60, 704 (1927)
16. C.Mannich, Arch.Pharm. 265, 1 (1927); 267, 609 (1929)
    272, 60 (1934)
17. W.Kindler, W.Peschke, Arch.Pharm. 272, 236 (1934)
18. B.v.Issekutz & Mitarb., Arch.exp.Path.Pharmacol. 164,158 (1932)
    H.Langecker & Mitarb., Klin.Wschr. 10, 2257 (1931)
19. E.Merck, Darmstadt, D.R.P. 550122 (1932)
20. F.Mercier, C.r.soc.biol. 142, 990 (1948)
21. F.Mercier & Mitarb., C.r.soc.biol. 143, 92 (1949)
22. G.Tsatsas, Ann.pharm.franç. 81, 118 (1950)
23. O.Wolfes & Mitarb., Ann.Merck (éd.fr.) 176 (1932)
24. V.Bruckner & G.Fodor, Ber.deutsch.chem.Ges. 71, 541 (1938)
25. V.Bruckner & L.Bodmar, Magyar.Biol.Kutat. 15, 404 (1946)
26. A.Ladenburg, Ber.deutsch.chem.Ges. 13, 376, 2041 (1880)
27. R.Willstätter, Liebigs Ann.Chem. 317, 204, 267, 307 (1901)
    326, 23 (1903)
28. G.Fodor, K.Nador, J.chem.Soc. (1953) 721
    B.L.Zenitz & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 74, 5564 (1952)
29. A.K.Bose, D.K.R. Chaudhuri, Nature 171, 652 (1953)
30. R.Robinson, J.chem.Soc. (1917) 762
31. R.Willstätter & Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 422, 1 (1921)
32. A.Mackenzie, H.Wood, J.Chem.Soc. (1919) 828
33. H.A.D.Jowett, F.L.Pyman, J.chem.Soc. (1909) 120; (1917) 1104
34. A.R.Cushny, J.Physiol. 30, 176 (1904); 35, 15 (1909);
    36, 233 (1910)
    J.Pharmacol (Am.) 15, 105 (1920)
35. V.E.Henderson, J.Pharmacol. (Am) 21, 99 (1923)
    Arch.Int.Pharmacodyn. 27, 205 (1922)
36. E.Nyman, Acta physiol.scand. 3.Suppl. X (1942)
37. A.Stoll, D.R.P. 357272 (1919)
38. P.Trendlenburg, Arch.exp.Path. 73, 118 (1913)
39. A.Ladenburg, Liebigs Ann.Chem. 217, 74 (1883)
40. B.v.Issekutz, Z.exp.Path. 19, 99 (1917)
41. A.R.Cushny, J.of Pharmacol. 15, 105 (1920)

42. K.Miescher & Mitarb., U.S.Pat. 2'143'491 (1939)
Brit.Pat. 483'258 (1938)
43. K.Frommherz, Arch.exp.Path. 173, 86 (1933)
44. H.Kreitmair, Klin.Wschr. 15, 676 (1936)
45. E.Hesse & Mitarb., Klin.Wschr. 15, 1164 (1936)
46. B.v.Issekutz, Z.exp.Path. & Therap. 19, 99 (1917)
47. F.H.Carr & Mitarb., J.chem.Soc. (1912) 946
48. E.Nymann, Acta physiol.scand. 6, 256 (1943)
Acta med.scand. 118, 466 (1944)
49. H.Roost & Mitarb., Schweiz.med.Wschr. 77, 1284 (1947)
50. J.v.Braun & Mitarb., Ber.deutsch.chem.Ges. 55, 1666 (1922)
51. K.Frommherz, Arch.exp.Path. 173, 86 (1933)
Klin.Wschr. 13, 6 (1934)
52. K.Frommherz, Arch.exp.Path. 173, 86 (1933)
J.Pharmacol.Therap. 60, 1 (1937)
53. G.Lehmann & Mitarb., J.Pharmacol. 74, 274 (1942)
54. R.Meier & Mitarb., Helv.med.Acta 7, Suppl.VI, 106 (1941)
55. G.Lehmann & Mitarb., J.Pharmacol. 74, 274 (1942)
A.M.Lands & Mitarb., J.Pharmacol. 86, 129 (1946)
J.A.Faust & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 71, 4012 (1949)
56. R.Meyer, Diss. ETH Zürich, pag. 14 (1951)
57. R.Meyer, Diss. ETH Zürich, pag. 18 (1951)
58. S.R.Halpern, Arch.int.Pharmacodyn. 59, 149 (1938)
C.r.Soc.biol. 126, 678 (1937)
59. T.Wagner & Mitarb., Ber.deutsch.chem.Ges. 72, 1551 (1939)
60. A.Gilmann & Mitarb., J.Pharmacol. 74, 290 (1942)
61. J.D.P.Graham & Mitarb., J.Pharmacol. 69, 331 (1940)
62. G.Lehmann & Mitarb., J.Pharmacol. 64, 274 (1942)
63. R.Domenjoz, Schweiz.med.Wschr. 50, 1282 (1946)
64. K.C.Swan & Mitarb., Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 53, 164 (1943)
65. R.M.Featherstone & Mitarb., J.Pharmacol. 84, 105 (1945)
66. N.Sperber & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 73, 2965 (1951)
67. B.J.Ludwig & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 73, 5779 (1951)
68. R.Dahlbom, Acta pharmacol. et toxicol. 9, 168 (1953)
69. E.Johnson, Nordisk Medicin 53, 265 (1955)
70. O.Schaumann, Arch.exptl.Path.Pharmacol. 196, 109 (1940)
71. F.F.Blicke, U.S.P. 2'425'722/2'425'723
cit.Chem.Abstr. 42, 614 (1948)
72. M.R.A.Chance & Mitarb., Brit.J.Pharmacol. 1, 153 (1946)
73. R.Dahlbom & Mitarb., Acta Chem.scand. 1, 777 (1947)
3, 32, 93 (1949)
74. R.Dahlbom, Schwed.P. 128'826 (1948)
cit.Chem.Abstr. 1951, II 103
75. H.Auvermann, Arch.exp.Path.Pharmacol. 84, 155 (1918)
76. D.Jerchel & Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 575, 162 (1951)
77. J.B.Wright, J.Amer.chem.Soc. 71, 2035 (1949)
78. M.Hartmann & Mitarb., Helv. 21, 1692 (1938)
79. Bayer & Co., Brit.P. 243'766 (1931)
80. B.Pützer & Mitarb., D.R.P. 550'327 (1932)
81. D.Jerchel, J.Kimmig, Ber.deutsch.chem.Ges. 83, 277 (1950)
82. D.Jerchel & Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 575, 162 (1951)
83. D.Jerchel & Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 575, 162 (1951)
84. A.Ladenburg, Ber.deutsch.chem.Ges. 8, 677 (1875)
85. M.A.Phillips, J.chem.Soc. (1928) 2395

86. C.H.Roeder & A.R.Day, J.org.Chemistry 6, 25 (1941)
87. B.A.Porai-Koshits & Mitarb., Z.obsc.Chim. 17, 1768 (1947)
Chem.Abstr. 42, 5903 (1948)
88. P.Mamalis & Mitarb., J.Pharm.Pharmacol. 2, 491, 512 (1950)
89. R.v.Walther & A.Kessler, J.prakt.Chem. 74, 188 (1906)
90. E.Bamberger & B.Berlé, Liebigs Ann.Chem. 273, 342 (1893)
91. O.Gerngross, Ber.deutsch.chem.Ges. 46, 1913 (1913)
92. L.Wolff, Liebigs Ann.Chem. 399, 297 (1913)
93. E.L.Hööljes & E.C.Wagner, J.org.Chemistry 9, 31 (1944)
94. N.J.Leonhard & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 69, 2459 (1947)
95. O.Hinsberg & P.Koller, Ber.deutsch.chem.Ges. 29, 1497 (1896)
96. O.Hinsberg, Ber.deutsch.chem.Ges. 20, 1585 (1887)
97. G.B.Grippa & S.Maffei, Gazz.chim.ital. 71, 194 (1941)
Chem.Abstr. 36, 2847 (1942)
98. O.Fischer, Ber.deutsch.chem.Ges. 26, 203 (1893)
P.Jacobson & Mitarb., Ber.deutsch.chem.Ges. 29, 2682 (1896)
99. R.Weidenhagen, Ber.deutsch.chem.Ges. 69, 2263 (1936)
R.Weidenhagen & Mitarb., Ber.deutsch.chem.Ges. 75, 1936 (1942)
100. F.F.Stevens & J.D.Bower, J.chem.Soc. (1949) 2971; (1950) 1722
101. O.Jerchel & Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 575, 162 (1951)
102. A.Ladenburg, Ber.deutsch.chem.Ges. 10, 1123 (1877)
11, 590, 1648 (1878)
103. O.Hinsberg, Ber.deutsch.chem.Ges. 19, 2025 (1886)
20, 1585 (1887)
104. R.C.Elderfield & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 70, 44 (1948)
73, 975 (1951)
105. A.Ladenburg & L.Rügheimer, Ber.deutsch.chem.Ges. 12,951 (1879)
106. F.Hobrecker, Ber.deutsch.chem.Ges. 5, 920 (1872)
107. M.A.Phillips, J.chem.Soc. (1931) 1143
108. Badische Anilin- und Sodafabrik, D.R.P. 178'299
Chem.Zbl. 1907, I 197
109. K.Brand & E.Stohr, Ber.deutsch.chem.Ges. 4062 (1906)
110. M.E.Kurilo & Mitarb., Z.obsc.Chim. 15, 704 (1945)
Chem.Abstr. 40, 5714 (1946)
111. R.Adams & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 70, 2673 (1948)
112. R.Copeland & A.Day, J.Amer.chem.Soc. 65, 1074 (1943)
113. G.Bachman & L.Heisey, J.Amer.chem.Soc. 71, 1985 (1949)
114. F.E.King & Mitarb., J.chem.Soc. (1949) 1405
115. A.Bloom & A.Day, J.org.Chemistry 4, 14 (1939)
116. C.Roeder & A.Day, J.org.Chemistry 6, 25 (1941)
H.Skolnik & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 65, 1854 (1943)
117. H.Lettré & Mitarb., Ber.deutsch.chem.Ges. 84, 719 (1951)
118. R.Seka & R.H.Müller, Mh.Chem. 57, 97 (1931)
119. A.Pinner, "Die Iminoäther und ihre Derivate",
Oppenheim, Berlin (1892)
120. P.Mamalis & Mitarb., J.chem.Soc. (1955) 1049
121. E.Usherwood & M.Whiteley, J.chem.Soc. (1923) 1084
122. M.A.Phillips, J.chem.Soc. (1929) 2824
123. C.H.Roeder & A.Day, J.org.Chemistry 6, 27 (1941)
124. O.Brady & C.Reynolds, J.chem.Soc. (1928) 200
125. H.Skolnik & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 65, 1856 (1943)
126. A.Bloom, A.Day, J.org.Chemistry 4, 16 (1939)
127. O.Fischer & M.Rigand, Ber.deutsch.chem.Ges. 35, 1258 (1902)
128. O.Fischer, J.prakt.Chem. 73, 419 (1906)

129. O.Fischer & F.Limmer, J.prakt.Chem. 74, 57 (1906)
130. O.Fischer, Ber.deutsch.chem.Ges. 34, 936 (1901)
131. S.v.Niementowski, Ber.deutsch.chem.Ges. 20, 1874 (1887)
132. O.Jerchel & Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 575, 172 (1951)
133. L.G.Buchanan & Mitarb., J.chem.Soc. (1950) 2845
134. E.Bamberger & J.Lorenzen, Liebigs Ann.Chem. 273, 285 (1893)
135. R.Weidenhagen & Mitarb., Ber.deutsch.chem.Ges. 70B, 583 (1937)
136. M.A.Phillips, J.chem.Soc. (1931) 1143
137. F.Feigl & H.Gleich, Mh.Chem. 49, 385 (1928)
138. G.K.Hughes & Mitarb., J.Proc.Roy.Soc.N.S.Wales 71, 209 (1938)
139. H.Skolnik & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 65, 1834 (1943)
140. M.H.Palomaa, Ber.deutsch.chem.Ges. 35, 3299 (1902)
J.Amer.chem.Soc. 46, 964 (1924)
141. R.O.Clinton & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 71, 366 (1949)
142. R.Adams, J.Amer.chem.Soc. 50, 2249 (1937)
143. R.Seka & R.B.Müller, Mh.Chem. 57, 101 (1931)
144. M.A.Phillips, J.chem.Soc. (1928) 2393
145. A.Bistrzycki & Mitarb., Ber.deutsch.chem.Ges. 45, 3488 (1912)
146. N.Bjerrum & L.Zechmeister, Ber.deutsch.chem.Ges. 56,897 (1923)
147. A.Hempel, J.prakt.Chem. 41, 164 (1890)
148. F.Kehrmann & J.Messinger, J.prakt.Chem. 46, 565 (1892)
149. O.Fischer & H.Wreszinski, Ber.deutsch.chem.Ges. 25,
2711, 2841 (1892)
150. R.O.Clinton & Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 71, 3366 (1949)

* * *

Curriculum vitae

Am 25. August 1926 wurde ich in Schindellegi-Feusisberg (Schwyz) geboren als Sohn des Heinrich Zwicky und der Anna geb. Feusi und bin Bürger von Mollis (Glarus). In Schindellegi besuchte ich die Primarschule, trat anschliessend in die Evangelische Lehranstalt in Schiers ein und bestand dort im Frühjahr 1947 die Maturitätsprüfung (Typ C). Nach einem Semester an der philosophischen Fakultät II der Universität Zürich, begann ich im Herbst 1947 das Studium an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, welches ich im Jahre 1952 mit dem Diplom eines Ingenieur-Chemikers abschloss. Im Winter 1952/53 habe ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi am Pharmazeutischen Institut der ETH die vorliegende Promotionsarbeit begonnen und im Winter 1955/56 abgeschlossen.